

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, профессора Молоховой Елены Игоревны
на диссертационную работу Турманидзе Георгия Нодаровича
на тему: «Разработка технологии получения гесперидина и диосмина»,
представленную 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, на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук
по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология
получения лекарств (фармацевтические науки)

Актуальность темы диссертационного исследования

Основу антиварикозной терапии составляют венотоники, обладающие способностью увеличивать венозный отток из нижних конечностей, укреплять и восстанавливать стенки кровеносных сосудов, повышать их эластичность и улучшать микроциркуляцию крови и лимфоток. Большинство венотоников производится на основе растительного сырья, среди которых наиболее изученными и широко применяемыми являются биофлавоноид гесперидин и получаемый на его основе – диосмин. В данном контексте особую актуальность приобретает организация отечественного промышленного производства субстанций гесперидина и диосмина – природных соединений с выраженной венотонизирующей и ангиопротекторной активностью, импортируемых в настоящее время из-за рубежа.

Создание эффективных отечественных технологий гесперидина и диосмина позволит заместить дорогостоящие импортные субстанции отечественными, и тем самым повысить доступность препаратов, используемых для терапии сосудистых заболеваний населения. Разработка промышленно доступной технологии экстракции гесперидина из растительного сырья, применение специализированного оборудования, оптимизированного для конкретных технологических стадий, является необходимым условием для получения продукта с высокой степенью чистоты и интенсификации производственного цикла. В связи с этим, цель диссертационного исследования Турманидзе Георгия Нодаровича по разработке технологии гесперидина и диосмина из кожуры апельсинов с использованием современных технологий актуальна для развития российской фармацевтической промышленности.

Для достижения поставленной цели автор решает такие важные задачи как определение режимов процессов измельчения и сушки свежего

растительного сырья, исследование растворимости гесперидина и диосмина в различных полярных и неполярных растворителях для экстракции, а также разработку конструкции и модернизацию оборудования для повышения эффективности экстракционных процессов. Кроме того, важной задачей является разработка технологии очистки гесперидина и диосмина.

Исходя из изложенного, можно сделать заключение, что цель и задачи, поставленные в работе Турманидзе Георгия Нодаровича, **соответствуют паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств (фармацевтические науки)**, 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.

Соответствие исследований государственным и ведомственным программам

Научное исследование соответствует приоритетным направлениям Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации, а именно переходу к передовым цифровым, интеллектуальным производственным технологиям, роботизированным системам, новым материалам и способам конструирования, созданию систем обработки больших объёмов данных, машинному обучению и искусственному интеллекту.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность и степень обоснованности.

Впервые разработана отечественная технология выделения гесперидина из кожуры апельсина, включающая определение оптимальных режимов измельчения и промышленной сушки кожуры апельсина.

Обоснована оригинальная конструкция перемешивающего устройства для экстрагирования гесперидина из кожуры апельсина, обеспечивающая увеличение эффективности процесса.

С использованием модифицированного аппарата типа «Сокслет» с обогреваемой змеевиковой рубашкой и мешалки с оригинальной конструкцией импеллера получен 90% выход гесперидина из сырья.

Предложены оригинальные методы очистки гесперидина и диосмина с использованием переосаждения.

Надёжность и достоверность полученных результатов подтверждаются использованием современных методов исследования, а также аппаратного и приборного оснащения.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Теоретическая ценность диссертации Турманидзе Георгия Нодаровича заключается в научном обосновании ключевых операций технологии гесперидина и диосмина, включающих процессы промышленной сушки кожуры апельсина и определение на основе термодинамических моделей растворимости гесперидина в органических растворителях для оптимизации методов экстрагирования и очистки. С помощью математического моделирования на основе метода конечных элементов разработано перемешивающее устройство, которое обеспечивает повышение эффективности экстракции и предложена оригинальная конструкция установки типа «Сокслет», способствующая увеличению выхода гесперидина из растительного сырья.

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

Результаты диссертационного исследования Турманидзе Георгия Нодаровича, 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 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.).

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

Достоверность результатов и выводов обеспечивается воспроизводимостью экспериментальных данных, применением комплекса современных физико-химических и технологических методов исследования, а также подтверждается обширным литературным и экспериментальным материалом.

Основные положения и результаты диссертационной работы Турманидзе Георгия Нодаровича представлены, доложены и обсуждены на Международной научно-практической конференции «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы» (Ташкент, 13–14 ноября 2020 г.), Всероссийских научных конференциях студентов и аспирантов с международным участием «Молодая Фармация — потенциал будущего» (Санкт-Петербург, Россия в 2021 г. и 2022 г.) Научно-методических конференциях с международным участием «Сандеровские чтения» (Санкт-Петербург, Россия в 2023 г. и 2024 г.).

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, индексируемых в международной базе Scopus.

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

Оценка содержания диссертации, её завершенности в целом, выводов и заключений.

Диссертационная работа изложена на 138 страницах машинописного текста, содержит 36 таблиц и 60 рисунков. Список литературы включает 79 источников, в том числе 61 – на иностранных языках. Диссертация состоит из перечня сокращений, введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав экспериментальных исследований, выводов, списка литературы и приложений, подтверждающий практическую ценность проведенных исследований.

Материал исследования изложен логично и последовательно, экспериментальные работы и сформулированные выводы соответствуют поставленным задачам.

Во введении обоснована актуальность и степень изученности темы, цели и задачи исследования, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы и положения, выносимые на защиту.

В главе 1, представляющей собой обзор литературы, дана характеристика апельсиновой кожуры как перспективного источника сырья для получения биологически активных веществ — гесперидина и диосмина на его основе. Представлен анализ современного состояния технологий переработки данного сырья и применяемого аппаратного оформления. Проведён анализ влияния природы растворителя на выход гесперидина, а

также приведено обоснование выбора методов очистки целевых продуктов от сопутствующих примесей.

Глава 2 содержит описание объектов исследования, используемых реактивов и материалов, а также применяемых методов исследования. Для оценки качества получаемых продуктов применялись спектрофотометрия, ИК-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия, газо-жидкостная хроматография и ВЭЖХ. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ Excel и Minitab v.20 в соответствии с требованиями ГФ XV издания РФ.

Глава 3 включает теоретические и экспериментальные обоснования режима измельчения и сушки кожуры апельсина в конвективной сушилке. Для оценки качества высушенного сырья проведены товароведческий и фитохимический анализ по методикам, изложенным в ГФ XV.

В главе 4 выполнено теоретическое прогнозирование растворимости гесперидина в растворителях на основе термодинамической модели NRTL. Показано, что для экстракции целесообразно использовать метиловый и этиловый спирты и модернизированное оборудование, позволяющее осуществлять многократную экстракцию сырья горячим растворителем. Для модернизации оборудования использованы современные методы математического моделирования методом конечных элементов, осуществлён подбор режимов экстрагирования кожуры апельсина для разработанного оборудования. Проведена стандартизация полученной субстанции по качественным показателям с помощью ВЭЖХ и ЯМР-спектроскопии, при этом ЯМР подтвердил подлинность гесперидина, а ВЭЖХ — чистоту, которая составила не менее 90%.

Глава 5 содержит результаты по получению диосмина-сырца из гесперидина, включая расчеты массообъемных соотношений компонентов, участвующих в реакции. При определении условий очистки диосмина исследована его растворимость в смесях с ДМСО. Проведена стандартизация очищенного диосмина методами ВЭЖХ и ИК-спектроскопии; Разработана технологическая схема получения гесперидина и диосмина из кожуры апельсина.

Диссертация завершается заключением, в котором отражены основные результаты исследования, соответствующие цели работы и поставленным задачам. Результаты исследований убедительны и достаточно хорошо апробированы.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации. Диссертационная работа Турманидзе Георгия Нодаровича построена логично, соответствует требованиям к кандидатским

диссертациям по критериям полноты, обоснованности, достоверности и завершенности. Однако при рассмотрении работы возникли некоторые вопросы и замечания:

1. Учитывая высокую вариабельность показателей растительного сырья, товароведческие, фитохимические и технологические показатели кожуры апельсина целесообразно определять как минимум на 3 сериях сырья.
2. Какие преимущества имеет метод конечных элементов математического моделирования, используемого диссертантом при интенсификации процесса экстрагирования при перемешивании?
3. Как учитывались азиотропные свойства этилового спирта при использовании для экстрагирования модернизированного аппарата Сокслета?
4. В технологической схеме производства гесперидина и диосмина, представленной на рис.23, отсутствуют контрольные точки.
5. Некоторые патенты, представленные в списке литературы, имеют неполное библиографическое описание.
6. Несколько затрудняет анализ полученных результатов отсутствие обобщения в конце обзора литературы и экспериментальных глав. Однако, в целом, работа написана хорошим литературным языком и легко читается.

Указанные замечания и вопросы носят рекомендательный характер и не уменьшают научную значимость диссертационного исследования.

Рекомендации по использованию результатов исследования для науки и практики.

Теоретические положения и экспериментальные данные диссертации Турманидзе Георгия Нодаровича целесообразно использовать при организации производств по переработке растительного сырья и получению очищенных субстанций растительного происхождения. Разработанное диссертантом аппаратное оформление обладает потенциалом для применения в процессах экстракции широкого спектра биологически активных соединений из сырья растительного происхождения.

Заключение

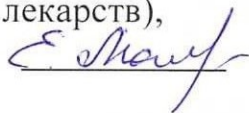
Таким образом, диссертация Турманидзе Георгия Нодаровича на тему «Разработка технологии получения гесперидина и диосмина», представленная на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, является завершённым научным исследованием, в котором решена важная научная задача по разработке

технологии выделения и очистки гесперидина с последующим получением диосмина, применяемых для лечения заболеваний, связанных с нарушением венозного кровообращения, имеющая существенное значение для развития фармацевтической науки и практики.

По актуальности и важности темы, уровню и объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности результатов и выводов диссертационная работа Турманидзе Георгия Нодаровича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого 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 её автор, Турманидзе Георгий Нодарович, заслуживает присуждения учёной степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ

Профессор кафедры промышленной
технологии лекарств с курсом биотехнологии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Пермская государственная
фармацевтическая академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук
(14.04.01 – технология получения лекарств),
профессор



Молохова Елена Игоревна

Подпись Е.И. Молоховой заверяю
21 августа 2025 года

Почтовый адрес: 614990, Российская Федерация, Пермский край, г. Пермь,
ул. Полевая, д. 2

Телефон: +79125828442, e-mail: profmol171@gmail.com

