

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук Облучинской Екатерины Дмитриевны
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. Одной из приоритетных задач отечественного здравоохранения является расширение ассортимента и импортозамещение лекарственных средств, в том числе за счет внедрения препаратов растительного происхождения. Производство субстанции гесперидина и получаемого из него диосмина является перспективным, поскольку эти вещества широко используются в медицине для лечения различных заболеваний. Гесперидин и диосмин применяются в составе импортных дорогостоящих комбинированных средств с ангиопротекторным и вентонизирующим действием. Разработка технологии получения гесперидина и диосмина из растительного сырья, в том числе из отходов пищевых производств, за счет модернизаций особенно актуальна, так как реализация таких процессов на оборудовании, произведенном под конкретный процесс или группу процессов, позволяет направленно извлекать вещества, сокращать количество стадий очистки и время проведения процессов. Таким образом, цель исследования Турманидзе Георгия Нодаровича актуальна для фармацевтической науки.

Достижение поставленной цели достигается решением таких важных задач, как изучение процесса сушки свежего растительного сырья, исследование растворимости гесперидина и диосмина в разнополярных растворителях, разработка конструкции и модификация оборудования для интенсификации процесса экстрагирования сырья, разработка технологической схемы получения гесперидина и диосмина из кожуры апельсина.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что цель и задачи диссертационного исследования Турманидзе Георгия Нодаровича соответствуют **паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств (фармацевтические науки)**, а именно пункту 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» и пункту 4 – «Организация фармацевтической разработки. Трансфер (перенос) фармацевтических технологий и аналитических методик из научных лабораторий в промышленное производство».

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность и степень обоснованности. В диссертации Турманидзе Георгия Нодаровича впервые разработаны режимы измельчения и промышленной сушки кожуры апельсина, режимы экстрагирования кожуры апельсина с использованием модифицированного аппарата типа «Сокслет» с обогреваемой змеевиковой рубашкой для повышения выхода гесперидина из кожуры апельсина, а также оригинальные технологии очистки гесперидина и диосмина.

В диссертационной работе впервые разработана оригинальная конструкция импеллера и обосновано применение для увеличения выхода действующих веществ из растительного сырья.

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

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость диссертации Турманидзе Георгия Нодаровича состоит в научном обосновании на основе термодинамических моделей растворимости гесперидина в органических растворителях, что важно для оптимизации процесса экстрагирования. Исследованы особенности и установлены закономерности промышленной сушки кожуры апельсина. Исследована возможность экстрагирования кожуры апельсина различными экстрагентами. С помощью математического моделирования, методом конечных элементов, разработано перемешивающее устройство, позволяющее улучшить эффективность процесса экстрагирования на 11,4 %. Разработан проект оригинальной установки типа «Сокслет», конструкцию которой способствует интенсификации выхода гесперидина из растительного сырья.

В диссертационной работе Турманидзе Г.Н. изложены новые научно обоснованные технологические решения, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие фармацевтической отрасли по разработке инновационных лекарственных препаратов для улучшения кровообращения, уменьшения воспаления и боли, укрепления сосудистых стенок и лечения варикозного расширения вен, антиоксидантов. Разработаны новые экономичные технологии их получения, в том числе способствующие импортозамещению дорогостоящих импортных препаратов.

Апробация результатов исследования и их внедрение. Основные положения и результаты диссертационной работы Турманидзе Г.Н. представлены на научных мероприятиях высокого уровня, 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.).

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 Турманидзе Г.Н., 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.).

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.

Личный вклад автора в проведенное 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, ее завершенности в целом, выводов и заключений. 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 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.

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

Глава 1 «Обзор литературы» характеризует сырье (кожуру апельсина) и его БАВ с точки зрения применимости в фармацевтической промышленности как источника гесперидина и диосмина, описывает современный уровень способов переработки сырья, применяемое для этих целей технологическое оборудование. Рассмотрены вопросы влияния растворителей на выход гесперидина из растительного сырья кожуры апельсина. Дано обоснование выбора метода очистки гесперидина и диосмина от сопутствующих и балластных веществ.

Глава 2 «Материалы и методы» представлена информация об объектах исследования, о реактивах и материалах, а также о методах исследования. В качестве объекта исследования использовали кожуру (флаведо и альбеда) сладкого апельсина «*Citrus sinensis* (L.)». Для определения показателей качества получаемых продуктов использовали методы спектрофотометрии, ИК-спектрометрию, NMR(ЯМР)-анализ, газо-жидкостную хроматографию и метод ВЭЖХ. Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартных компьютерных программ Excel и Minitab v.20 в соответствии с требованиями ГФ XV и методик анализа.

Глава 3 «Подготовка сырья к экстрагированию и его стандартизация» представляет собой теоретическое и экспериментальное обоснование сушки кожуры апельсина в сушилке конвективного типа. Для оценки качества используемой высушенной кожуры апельсина представлены результаты товароведческого и фитохимического анализа по методикам, описанным в ГФ XV издания.

Глава 4 «Разработка технологии экстрагирования и очистки гесперидина» логично продолжает решение задач, поставленных для достижения цели работы. Осуществлено теоретическое прогнозирование растворимости гесперидина в растворителях на основе термодинамической модели NRTL. Показано, что для экстракции целесообразно использовать спирт метиловый и спирт этиловый концентрированные в связи с удовлетворительной растворимостью гесперидина в данных спиртах.

С использованием математического моделирования методом конечных элементов разработано технологическое оборудование – импеллер, создающий радиальные и осевые потоки, позволяющий провести интенсификацию процесса мацерации. С целью повышения чистоты гесперидина и получаемого из него диосмина разработаны оптимальные режимы экстрагирования кожура апельсина. Для интенсификации процесса извлечения из растительного сырья разработана модификация аппарата типа «Сокслет» с обогреваемой камерой, позволяющая поддерживать температуру в экстракционной камере - 55 ± 5 °C. Определены параметры экстрагирования сырья в данном аппарате. Проведена стандартизация по показателям качества полученной субстанции гесперидина методами ВЭЖХ и ЯМР-спектроскопии. Методом ЯМР - спектроскопии показана подлинность полученной субстанции гесперидина в полученном извлечении, методом ВЭЖХ установлена чистота получаемого продукта, которая составила не менее 90%.

В главе 5 «Разработка технологии экстрагирования и очистки диосмина» представлены результаты по разработке способа экстрагирования и очистки диосмина. Проведена реакция получения диосмина-сырца из гесперидина, рассчитаны массообъемные соотношения компонентов, участвующих в реакции. Исследована растворимость диосмина в смесях с ДМСО. Показано, что получение субстанции диосмина с чистотой не менее 90% возможно с использованием

трёхкратной перекристаллизации из горячего раствора (90 °С) с ДМСО водой очищенной. Проведена стандартизация по показателям качества полученного очищенного диосмина методами ВЭЖХ, ИК-спектроскопии. Методом ВЭЖХ установлена чистота получаемого продукта, которая составила не менее 90%. Разработана технологическая схема получения гесперидина и диосмина из кожуры апельсина.

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

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Рекомендации по использованию результатов исследования для науки и практики. Теоретические положения и экспериментальные данные диссертации Турманидзе Г.Н. целесообразно использовать при организации производств по переработке растительного сырья, а также в работе R&D лабораторий по исследованию инновационных препаратов на основе БАВ. Оригинальное оборудование, разработанное Турманидзе Г.Н., может быть применено к более широкому числу видов растительного сырья, в учебно-исследовательских процессах ВУЗов фармацевтического профиля.

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. Обоснуйте, на чем был основан выбор числовых показателей качества для сырья кожуры апельсина?

2. Обоснуйте, чем обусловлен выбор растворителей для получения гесперидина и диосмина?

3. Планируете ли Вы подтвердить оригинальность разработанного Вами технологического оборудования – импеллера подачей заявки на патент?

4. Почему для оптимизации технологий гесперидина и диосмина Вы не использовали методы математического планирования экспериментов?

5. В разделе материалы и методы (стр. 46) отсутствует описание методик определения для методов ИК-, ЯМР- спектроскопии, и далее по тексту диссертации часто вместо русско-язычной аббревиатуры ЯМР для ядерно-магнитного резонанса используется английская аббревиатура NMR, и оба сокращения отсутствуют в списке сокращений на стр. 4.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Таким образом, диссертация Турманидзе Георгия Нодаровича на тему: «Разработка технологии получения гесперидина и диосмина», является

завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача по разработке лекарственных средств из растительного сырья, способных к импортозамещению антикоагулянтных препаратов с помощью новых способов и оборудования.

По актуальности, методическому уровню, 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 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 ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ

Главный научный сотрудник лаборатории зообентоса и руководитель научно-исследовательской группы биохимии и технологии (гидробионтов) водорослей и беспозвоночных федерального государственного бюджетного учреждения науки Мурманского морского биологического института Российской академии наук, доктор фармацевтических наук (3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств (фармацевтические науки))

Подпись Е.Д. Облучинской заверяю

«31» июля 2025 г.

ВЕДУЩИЙ СПЕЦИАЛИСТ
ММБИ РАН

БЕЛОВА Ю. Г.

Почтовый адрес: 183038, Российская Федерация, Мурманская область, г. Мурманск, ул. Владимирская, д. 17, ФГБУН Мурманский морской биологический институт Российской академии наук
Телефон: +7(921)159-19-09
e-mail: okaterine@yandex.ru



Е.Д. Облучинская