

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

уполномоченного лица Закрытого акционерного общества фармацевтического научно-производственного предприятия «Ретиноиды», доктора фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела) Гузева Константина Сергеевича на диссертацию Курегян Анны Гургеновны на тему «Теоретическое и экспериментальное обоснование получения индивидуальных каротиноидов и создание на их основе лекарственных средств», представленную на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.04.01 – технология получения лекарств, 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность проблемы.

Ключевой проблемой современной отечественной технологии фитопрепаратов является практическое отсутствие лекарственных препаратов на основе индивидуальных соединений природного происхождения. Это вызывает сожаление, так как препараты этой группы – это вообще приоритетное российское направление в фармации, а такое неполное технологическое решение в этом вопросе не способствует его эффективному развитию.

Вызвана эта серьезная технологическая проблема причинами, вполне понятными. Это, конечно, сложные и не всегда надежные способы очистки и в связи с этим громоздкая технология в целом. И, конечно, нестабильность готового продукта. Эти указанные основные недостатки, к сожалению, весьма значительны, и пока индивидуальные природные вещества не находятся «на пике своего развития» и не конкурируют с соответствующими синтетическими аналогами. Проблема, поставленная в диссертации Курегян А.Г., тем более актуальна, что автор в своей диссертационной работе сделала акцент именно на эти, наиболее острые для общей проблемы моменты, и попыталась их решить, в том числе, используя для этого не применяемые ранее оригинальные методологические подходы.

Таким образом, актуальность данных исследований несомненна.

Научная новизна исследований и полученных результатов, их достоверность.

Научная новизна в работе достаточно выражена: оптимальная технология для индивидуальных каротиноидов предложена впервые. Да и выбор объектов исследования – каротиноидов, демонстрирует элемент новизны, так как ранее каротиноидами, в частности, их индивидуальными соединениями, так подробно никто не занимался. Соискатель не только предложила технологию, но и разработала математическую модель ее оптимизации.

Аналитическое сопровождение технологического процесса также построено по-новому. Этой позиции автор уделил большое внимание, и вполне оправданно, так как эта «часть работы» выглядит результативно как в теоретическом, так и практическом плане.

Новизной отличается и общая методология диссертации, построенная в нотации IDEF0, что в диссертационных работах такого профиля ранее не использовалось. В данной работе это выглядит как итог экспериментальных исследований и научно-теоретических обобщений.

Новизна исследования подтверждена также двумя патентами РФ.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций очевидна, так как автор представил в главе 1 большой объем информационного материала, а в остальных экспериментальных главах – объемные практические результаты, полученные с использованием как традиционных, так и современных методов исследования.

Именно эти показатели и позволили автору так естественно подойти к методологии в нотации IDEF0, и использовать её как инструмент для всестороннего изучения и производства каротиноидов.

Все результаты в диссертации Курегян А.Г. статистически обработаны и достоверны.

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

В работе имеется теоретическая составляющая, и она вполне взаимодействует с практической частью работы. Прежде всего, это методологическая схема, которую можно рассматривать как теоретическую платформу исследований, тем более что цель её использования – теоретическая, она способна обобщить определенные позиции, основываясь на научной новизне, с которой она тесно связана.

Математическая модель также усиливает теоретическую сторону работы. То есть теоретический фрагмент есть, он вполне определяет эту сторону докторской диссертации.

Что касается прикладных позиций работы, то они находятся в хорошем рабочем состоянии, так как работа уже имеет определенные успехи по внедрению.

Так, спектрофотометрические методики количественного определения облепихового масла включены в фармакопейную статью предприятия ЗАО «Вифитех» «Облепиховое масло. Масло для приема внутрь, местного и наружного применения» (НД № ЛП 002408-210314).

Методики определения подлинности каротиноидов с помощью методик ТСХ-анализа и методом спектрофотометрии апробированы в условиях этого же предприятия и рекомендованы в виде проекта Изменений № 1, раздел «Подлинность» к ФСП № ЛП

002408-210314 «Облепиховое масло, масло для приема внутрь, местного и наружного применения» (акт внедрения от 18.01.2018,).

Сравнительный «слепой» анализ образцов облепихового масла позволил провести выбор образца с оптимальной технологией получения (акт внедрения от 18.01.2018).

Результаты разработки технологии получения микрокапсул оформлены в виде лабораторного регламента. Основная технологическая стадия производства апробирована в условиях предприятия ООО «Витаукт-пром» (акт апробации от 18.12.2018).

Есть внедрения и в учебный процесс, что для автора, как вузовского педагога очень важно. Выпущенные автором учебные пособия «Хроматографические методы в анализе лекарственных средств» и «Спектроскопия в инфракрасной области и ее использование в фармацевтическом анализе» имеют гриф «Учебно-методического объединения».

Таким образом, этот пункт также может быть оценен положительно.

Связь задач с проблемным планом фармацевтических наук.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, тема утверждена на заседании Ученого совета протокол №12 от 13 апреля 2016 г., Протокол №7 с изменениями от 17 января 2018 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертационная работа Курегян А.Г. представлена на два научные специальности, обе специальности в равной мере отражены в работе.

Научные положения диссертации соответствуют формулам специальностей 14.04.01 – технология получения лекарств и 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальностей, конкретно пунктам 1, 3, 4 паспорта специальности 14.04.01 – технология получения лекарств и пунктам 1, 2, 3, 6 паспорта специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Оценка содержания и структуры диссертации.

Диссертационная работа изложена традиционно: 379 страниц машинописного текста в компьютерном наборе, содержит 76 таблиц, 81 рисунок. Список литературы состоит из 376 источников, в том числе 127 принадлежат иностранным авторам. Имеются приложения.

Работа построена традиционно, включает введение, список использованных сокращений, обзор литературы (глава 1), главу 2 – «Объекты, материалы и методы исследования», 5 глав собственных исследований, общее заключение.

Содержание работы соответствует цели исследования и передает последовательность задач, оставленных и решенных автором.

Во *введении* традиционно объединены актуальность проблемы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, сведения об апробации и внедрении результатов исследования, характеристика личного вклада автора, соответствие диссертации паспортам специальностей, положения, выносимые на защиту.

В *главе первой* (обзор литературы) автор описывает и анализирует современные данные о социально-медицинской значимости каротиноидов, нормах потребления и их содержании в природных источниках. В отдельном подразделе обсуждены технологические приемы, используемые для получения каротиноидов. Диссертант осмысливает и систематизирует современные литературные данные об анализе каротиноидов. В обзоре литературы достаточно полно дана характеристика методу микрокапсулирования, отражены его основные цели. Автор с сожалением констатирует, что микрокапсулирование в настоящее время, не применяется в отношении субстанций каротиноидов и их лекарственных форм, хотя этот метод для этих субстанций, несомненно, перспективен. Отдельный подраздел посвящен функциональному моделированию производственно ориентированных систем, в частности, нотации IDEF0. Диссертант обосновывает возможность использования этого инструментария для создания совмещенной методологии изучения каротиноидов, создания их лекарственных форм и аналитического сопровождения этих процессов.

В обзоре присутствуют элементы критического анализа, на основании сделанных выводов в заключении по обзору литературы автор формулирует проблематику диссертационного исследования и определяет дальнейшую стратегию эксперимента.

Отдельно выделенная *постановка проблемы* более полно оформляет актуальность и перспективность диссертационного исследования и всего выбранного научного направления.

Вторая глава «Объекты, материалы и методы исследования» изложена достаточно традиционно. Отличительным моментом следует признать моделирование экспериментальной части исследования в нотации IDEF0, которое является оригинальным продолжением традиционного дизайна исследования.

Третья глава «Теоретическое и экспериментальное обоснование технологии получения индивидуальных каротиноидов» является основным технологическим фрагментом работы. Она посвящена решению задач, связанных с получением индивидуальных каротиноидов.

Диссертант обосновывает перечень индивидуальных каротиноидов-моделей. На основании результатов эксперимента проводится поиск и выбор параметров подготовки сырья для получения каротиноидов: влажности, режима сушки, типа измельчения исходного сырья, которые имеют непосредственную связь со структурными, а следовательно, физико-химическими и химическими особенностями модельных каротиноидов.

Большая часть главы посвящена эксперименту по выбору условий экстракции каротиноидов. Результатом этого исследования является обобщенный способ получения каротиноидов (патент РФ №2648452 «Способ получения индивидуальных каротиноидов»). Автор затрагивает вопросы конкретизации технологии получения индивидуальных каротиноидов с учетом источником их получения, в частности, экстракционное разделение каротиноидов и хлорофиллов (патент РФ №2659165 «Способ разделения каротинов, ксантофиллов и хлорофиллов листьев крапивы двудомной»). Теоретической базой дальнейшего масштабирования предлагаемой автором технологии получения индивидуальных каротиноидов является математическое планирование эксперимента с выявлением влияния пяти факторов на выход целевого продукта. Завершается глава заключением.

Глава четвертая – «Разработка методологии аналитического сопровождения технологии получения фармацевтических субстанций каротиноидов» представляет собой изложение основного аналитического эксперимента. Проведение эксперимента и его обсуждение автор проводит в соответствии с диаграммой декомпозиции дизайна исследования в нотации IDEF0B. Глава содержит обширный аналитический экспериментальный материал: подтверждение структур и идентификации полученных индивидуальных β -каротина, ликопина, лютеина, астаксантина методами спектроскопии ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрии, ИК-спектроскопии и УФ-спектрофотометрии; всесторонний анализа полученных субстанций каротиноидов хроматографическими методами, а именно ВЭЖХ, ГЖХ, и ТСХ. Приводятся данные по сравнительному количественному анализу полученных каротиноидов методами УФ-спектрофотометрии и ВЭЖХ.

Завершается глава методологической схемой аналитического сопровождения получения и изучения каротиноидов на примере β -каротина, ликопина, лютеина и астаксантина. Диссертант обобщает полученный материал, анализируя, и, предлагая наиболее эффективной сочетание аналитических методов, дающее максимально исчерпывающую картину в ходе анализа каротиноидов.

Пятая глава «Разработка технологии стабилизация субстанций каротиноидов и получение лекарственной формы на их основе» по своему содержанию и задумке является комплексной, так как диссертант ставит и решает, на первый взгляд, частную технологическую задачу – стабилизировать полученные индивидуальные каротиноиды, но при этом им эта задача решается посредством аналитических приемов и методов. Значимость результатов данной главы заключается в том, что их можно считать «модельным», если необходимо стабилизировать липофильные, светочувствительные и термолабильные соединения.

Автор обосновывает диспергирование в несмешивающейся жидкости как оптимальный способ микрокапсулирования каротиноидов.

Закономерно, что следующим шагом является выбор лекарственной формы для микрокапсулированных субстанций каротиноидов, которой являются желатиновые капсулы предложенного состава. Необходимо отметить, что практически все обоснование технологии строится на результатах аналитического эксперимента при условии валидации методик анализа и стандартизации капсул, включая установление их срока годности. Кроме того диссертант задумывается над перспективой дальнейшей валидации технологии получения готовой форм и приводит предварительный перечень критических параметров этого процесса. Глава завершает заключением.

Глава шестая «Совершенствование способов анализа и технологии лекарственных средств, содержащих каротиноиды» свидетельствует и о прикладном значении результатов диссертационного исследования.

В условиях «слепого» эксперимента образцы облепихового масла были изучены оптическими и хроматографическими методами. Результаты эксперимента имели как рекомендательный, так и прямой практический характер. Аналитический эксперимент позволил выявить образец облепихового масла с оптимальной технологией получения. Некоторые материалы анализа образцов облепихового масла включены в разделы нормативных документов, что можно признать непосредственным практическим аспектом исследования. Глава имеет заключение.

Седьмая глава – «Совмещенная методология изучения каротиноидов и создания лекарственных средств на их основе в нотации IDEF0», на наш взгляд, является наиболее оригинальной частью исследования, т.к. методологически и философски объединяет технологическую и аналитическую части диссертационного исследования. Представленная автором методология может использоваться другими исследователями, работающим в области исследования этой группы соединений. Принципиальным отличием данной концепции является возможность прогноза результатов технологических

и аналитических разработок, а также дальнейшая адаптация модели, т.е. её «подвижность», причем и в технологической, и в аналитической частях.

Экспериментальная часть исследования заканчивается *общим заключением*, которое демонстрирует достижение диссертантом поставленной цели за счёт последовательного решения экспериментальных и теоретических задач.

Результаты диссертации достаточно отражены в открытой печати – 35 печатных работ, в том числе 2 патента РФ и 17 в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Апробация результатов выглядит также достаточно солидно.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Замечания, вопросы и предложения по содержанию и оформлению работы:

Диссертация производит хорошее впечатление, однако возникли некоторые вопросы:

- почему в качестве объектов использованы именно эти модели – представители каротиноидов? Они достаточно изучены, почему все-таки такой выбор: оптимум ли это для будущего производства или это чисто модельный вариант?

- при разработке методов анализа каротиноидов использовались всевозможные методы и методики, однако, мы считаем, что призыв внедрять метод ВЭЖХ запоздал лет на 20. Считаем, что тезис об увеличении стоимости анализов с помощью этого метода не обоснован.

- необходимо пояснить, что это за «предприятия малой мощности»? Наличие лицензии на производство лекарственных средств и Заключения о соответствии производителя лекарственных средств медицинского назначения требованиям Правил надлежащей производственной практике уравнивает всех производителей, т.к. к ним предъявляются одинаковые требования.

- нет данных по химической стабилизации каротиноидов, хотя тезис об их лабильности присутствует. По какой причине не рассматривался вопрос о способах химической стабилизации каротиноидов.

- с нашей точки не корректно сравнивать и публиковать данные по анализу экспериментального образца облепихового масла в сравнении с образцом, полученным производственным предприятием и критиковать его качество.

Но эти замечания не имеют принципиального значения и не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней».

Диссертационная работа Курегян Анны Гургеновны на тему «Теоретическое и экспериментальное обоснование получения индивидуальных каротиноидов и создание на их основе лекарственных средств», представленная на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.04.01 – технология получения лекарств, 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является самостоятельным законченным, в рамках поставленных задач, научно-квалификационным исследованием по актуальной проблеме, результаты которой имеют существенное значение для развития современной фармацевтической науки и практики.

В диссертационном исследовании Курегян А.Г. на основании выполненных автором многосторонних исследований предложено решение важной фармацевтической проблемы, состоящей в необходимости создания оригинальных индивидуальных лекарственных средств каротиноидов, разработке методов их стабилизации, выборе оптимальных лекарственных форм и их анализа и обобщении всех полученных результатов в виде совмещенной методологической схемы.


По актуальности и научной новизне, теоретической и практической значимости, уровню опубликованности и степени апробации, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Курегян Анны Гургеновны соответствует требованиям п. 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. от 28.08.2017 г.), предъявляемым к докторским диссертациям. Автор – Курегян Анна Гургеновна – заслуживает присуждения учёной степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.04.01 – технология получения лекарств, 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Официальный оппонент: уполномоченное лицо
АО Фармацевтического научно-производственного
предприятия «Ретиноиды»,
доктор фармацевтических наук
(15.00.01 – технология лекарств и организация
фармацевтического дела)
02.03.2020 г.


Гузов Константин Сергеевич

Адрес: 111123, г. Москва, ул. Плеханова, д. 2/46, стр. 5
Телефон: +8 (916) 922-15-78; E-mail: guzev3@yandex.ru

Подпись Гузова Константина Сергеевича заверяю:
Начальник отдела кадров
АО «Ретиноиды»


Душкин Д.В.