

Минздрав России

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

Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050

Телефон (3822) 53 04 23;

Факс (3822) 53 33 09

e-mail: office@ssmu.ru

http://www.ssmu.ru

ОКПО 01963539 ОГРН 1027000885251

ИНН 7018013613 КПП 701701001

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО СибГМУ

Минздрава России,

д-р мед. наук, профессор

О.С. Кобякова

2020 г.



02.03.2020 № 4  
На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

## ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Курегян Анны Гургеновны «Теоретическое и экспериментальное обоснование получения индивидуальных каротиноидов и создание на их основе лекарственных средств», представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям: 14.04.01 – технология получения лекарств, 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

### Актуальность проблемы

Инновационный вектор развития фармацевтики, как путь решения актуальных проблем отечественного здравоохранения, предполагает соответствующее научное обеспечение, направленное на теоретическое и экспериментальное обоснование тех или иных решений в области создания и производства лекарственных средств. Фармацевтическая наука и практика сегодня сталкивается с многочисленными и достаточно серьезными вызовами, связанными с отсутствием или недостаточностью проработки технологии, аналитических процедур и стандартизации получаемых препаратов. Исходя из этого настоящая диссертационная работа является весьма актуальной, поскольку посвящена изучению вопросов, отражающих рассмотрение подходов и инструментов именно этого направления научной и производственной деятельности.

В более конкретной, предметной плоскости востребованность исследований представленной диссертация также очевидна и не вызывает сомнений. Она касается технологии оригинальных отечественных лекарственных средств природного происхождения на основе индивидуальных биологически активных соединений. Эта группа фитопрепаратов представлена весьма ограниченным ассортиментом, технология их получения не характеризуется достаточной теоретической и экспериментальной проработкой и, как следствие, ее технологическое и аналитическое обеспечение не может быть признано обоснованным и достаточно рациональным. Особенно это ярко проявляется в отношении отдельных групп природных индивидуальных веществ, необходимые данные о которых не систематизированы ни в научном, ни в производственном плане, а технология производства продуктов на их основе строится на эмпирическом подходе и исторически сложившейся практике.

В качестве объектов исследования автором выбраны каротиноиды, весьма перспективные для использования природные биологически активные соединения, потенциал которых недооценен и используется явно недостаточно.

#### **Соответствие содержания диссертации заявленным научным специальностям**

Диссертационное исследование, выполненное Курегян А.Г., полностью соответствует формулам специальностей 14.04.01 – технология получения лекарств и 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

По специальности 14.04.01 – технология получения лекарств результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования, указанным в паспорте означенной специальности: 1) исследования теоретических основ фармацевтической технологии, валидации, управление рисками, перенос технологий с этапа фармацевтической разработки в серийное производство, 2) разработка технологий получения субстанции и готовых лекарственных форм, 4) исследования по изучению особенностей технологии получения готовых лекарственных форм из различных видов субстанций, сырья и вспомогательных веществ, 6) исследование биофармацевтических аспектов в технологии получения лекарственных средств их дизайн и изучение факторов, влияющих на биодоступность. По специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия представленный материал можно классифицировать как соответствующий пунктам Паспорта специальности:

1) исследование и получение биологически активных веществ на основе направленного изменения структуры синтетического и природного происхождения и выявление связей и закономерностей между строением и свойствами веществ, 2) формулирование и развитие принципов стандартизации и установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств, 3) разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления, б) исследование биофармацевтических аспектов в технологии получения лекарственных средств их дизайн и изучение факторов, влияющих на биодоступность.

Диссертация 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.

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

Автором выполнен значительный объём научных исследований и получены новые и значимые результаты.

Так, в рамках решения задач, отражающих решение «технологической» группы задач, новизна прослеживается во всех разделах экспериментальной части работы, направленных на обоснование и разработку способов получения стабильной субстанции. Прежде всего, это использование в технологии выделения и стабилизации каротиноидов приема микрокапсулирования, его подробная оценка и аргументированный выбор способа реализации технологического процесса. Данный технологический прием ранее не использовался при получении субстанции на основе этой группы биологически активных веществ. При этом впервые способ выделения индивидуальных каротиноидов отработан с использованием математического планирования эксперимента. Очевидной новизной характеризуется и предложенное автором комбинированное использование экстракции и хроматографии в технологии получения индивидуальных каротиноидов, что подтверждено патентом РФ №2648452 «Способ получения индивидуальных каротиноидов». Свидетельством научной новизны экстракционного разделения

каротинов, ксантофиллов и хлорофиллов является патент РФ № 2659165 «Способ разделения каротинов, ксантофиллов и хлорофиллов листьев крапивы двудомной».

Научная новизна работы, отражающая круг задач, которые соответствуют специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, заключается в систематизации и формировании новых подходов к анализу индивидуальных каротиноидов и лекарственных средств на их основе, которые подтверждены в процессе анализа препарата, выпускаемого в Российской Федерации, и содержащего каротиноиды в качестве действующих веществ. Обоснованы и предложены основные показатели и нормы качества для разработанной капсулированной лекарственной формы предлагаемой субстанции.

Впервые для фармацевтической отрасли сконструированы и подробно охарактеризована методологическая концепция получения индивидуальных каротиноидов, их анализа, технологии их лекарственных форм и аналитического сопровождения этого процесса в нотации IDEF0.

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

Достоверность и обоснованность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций достигнута благодаря использованию в процессе исследования современных физико-химических, химических, технологических, биофармацевтических и математических методов, достаточным объемом экспериментального материала и логично выстроенным дизайном работы. Оценки и решения сформулированы с учетом статистической обработки данных, на основе которых они базируются именно поэтому автор получила воспроизводимые и надежные результаты.

Обоснованность технических решений и параметров также обеспечивается инструментами математическим планирования эксперимента с построением модели на основе уравнения регрессии первого порядка. Полученные данные всесторонне проанализированы, результаты их обсуждения приведены в соответствующих главах диссертации. Аргументом, подтверждающим убедительность заключений и выводов, является значительный объем литературных данных, проанализированных автором и использованным при решении поставленных задач.

Апробация результатов диссертационного исследования проведена достаточно широко и подтверждается фактом их обсуждения (представления) на всероссийских, международных конференциях в Москве, Владикавказе, Пятигорске.

По материалам диссертации опубликовано 35 научных работ, из них 17 в журналах, рекомендованных ВАК РФ, а также 2 патента, которые подтверждают новизну проведенных исследований и научный приоритет в соответствующей сфере.

### **Оценка содержания диссертации, её завершённость в целом, выводов и заключений**

Диссертация Курегян А.Г. по своей структуре, объему и основным формальным признакам соответствует общим требованиям. Работа изложена на 379 страницах машинописного текста в компьютерном наборе, иллюстрирована 76 таблицами и 81 рисунками.

Список литературы включает ссылки на 376 источников, в том числе 127, принадлежащих иностранным авторам.

Структура работы традиционна, логична, четко согласуется с запланированными целью и задачами.

Начинается работа с «Введения», которое раскрывает основные показатели диссертации: актуальность, научную новизну, научно-практическую значимость.

Глава 1 Современные аспекты фармацевтического исследования каротиноидов (обзор литературы).

Глава компактна, изложена на 34 страницах и посвящена социально-медицинской значимости каротиноидов. В «Обзоре литературы» автор достаточно полно характеризует проблематику темы исследования и логично обосновывает целесообразность исследования, его объект, цель, основные задачи и методы их решения. Объектом исследования является весьма ценные в отношении биологических свойств вещества – индивидуальные каротиноиды:  $\beta$ -каротин, ликопин, лютеин, астаксантин. Приводя их описание, автор обращает внимание на характеристику имеющихся физико-химических методов исследования и существующие способы получения индивидуальных каротиноидов, а также методы их анализа. Это позволяет сформировать достаточно обоснованный и логически выстроенный дизайн эксперимента и, в дальнейшем, обеспечить надлежащий уровень доказательности предлагаемых решений и выводов.

Глава 2 Объекты материалы и методы исследования изложена на 26 страницах.

Глава включает как традиционные элементы, характеризующие объекты и методы исследования, которые описаны весьма подробно, так весьма оригинальный раздел 3 «Дизайн и теоретическая модель исследования в нотации IDEF0».

Систематизацию использованного теоретического и экспериментального материала автор предлагает провести путем построения модели в нотации IDEF0, представляемой в виде схемы, есть графического языка. Цель построения модели IDEF0 – логическое структурирование методов, средств, приемов и подходов к процессу изучения каротиноидов и созданию ЛС на их основе. IDEF0 модель представляет собой взаимосвязанные диаграммы, объединенные логическими ссылками друг на друга. Структура модели представлена блоками, которые отражают функции системы, и дугами, являющимися интерфейсами.

В силу этого, глава 2 диссертации представляет не просто часть работы, которая характеризует ее предметную методическую составляющую, но и по существу является теоретическим «стрержнем» данной работы, обозначающим основные подходы к формированию методологии исследования подобных объектов.

Глава 3 Теоретическое и экспериментальное обоснование технологии получения индивидуальных каротиноидов.

Глава является основной в части ее направленности на решение задач «технологического» плана работы и достаточно объемной (60 страниц). Глава посвящена обоснованию различных технологических параметров, используемым в получении каротиноидов. Здесь приведены результаты экспериментов по отработке режима сушки, процессов измельчения, дисперсности сырья и комплекса других факторов, определяющих эффективность процесса экстракции. При этом автором используются приемы многофакторного эксперимента и приемы его математического моделирования. По результатам исследования предложенная технологическая схема, структура которой оптимальна для получения каротиноидов, и которая представляется вполне рациональной как с теоретической точки зрения, так и обоснованной экспериментально. Более того, автором обозначена перспектива модификации технологической схемы с учетом развития технологии по пути безотходного производства.

Глава завершается заключением, в котором обобщаются ее основные результаты.

Глава 4 Разработка методологии аналитического сопровождения технологии получения фармацевтических субстанций каротиноидов.

Глава раскрывает вторую базовую часть диссертационной работы – «аналитическую» и построена весьма оригинально, в соответствии с заявленным ранее дизайном IDFE0. Целью данного раздела работы является идентификация каротиноидных объектов-субстанций с помощью современных физико-химических методов:  $^1\text{H}$ -ЯМР, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, спектрофотометрии в УФ- и видимой областях, а также тонкослойной, высокоэффективной жидкостной и газовой хроматографий. При этом впервые показана и обоснована возможность и целесообразность сочетания различных физико-химических методов, позволяющих эффективно идентифицировать каротиноиды, в том числе и их изомерные формы. Материал изложен на 41 странице.

Глава также заканчивается заключением.

Глава 5 Разработка технологии стабилизации субстанций каротиноидов и получение лекарственной формы на их основе отражает весьма значимый и инновационный по используемому инструментарию элемент работы. Представленный здесь материал отражает решение задачи стабилизации субстанций каротиноидов и выбору оптимальной лекарственной формы для них. Глава также построена на стержне модели IDFE0.

В качестве способа стабилизации автор предлагает микрокапсулирование, что весьма обоснованно с точки зрения химического строения и свойств веществ, входящих в состав субстанций. Данный раздел следует квалифицировать как весьма успешный пример использования данных о химической структуре в обосновании технологических приемов решения поставленной задачи и иллюстрацию интегрального, комплексного подхода, являющегося убедительным доказательством целостности представленного проекта. Материал главы имеет весьма серьезное теоретическое значение, поскольку открывает перспективу развития целого направления в области выделения биологически активных веществ из природного сырья и обеспечении их стабильности. Метод микрокапсулирования в главе рассмотрен подробно, оценены все его возможные варианты и особенности, что имеет большое значение для практического использования результатов работы.

Итогом главы следует считать утверждение важнейшего показателя – состава разработанной лекарственной формы и оформление технологической схемы, которая выглядит вполне логично и обоснованно.

Глава изложена на 46 страницах и завершается заключением.

## Глава 6 Совершенствование способов анализа и технологии облепихового масла.

В главе приведены материалы, являющиеся практическим обоснованием и подтверждением приемлемости предложенных автором теоретических выкладок, включает технологические и аналитические элементы. Здесь на примере конкретного каротиноидсодержащего природного продукта, фактически апробируются предлагаемые решения. Положительной оценки заслуживает тот факт, что все технологические изменения в традиционной схеме производства проверяются с помощью «слепого» анализа и подробного рассмотрения образцов облепихового масла. Глава характеризуется высокой практической значимостью в отношении реального производства.

Как и предыдущие разделы экспериментальной части работы глава завершается заключением.

## Глава 7 Совмещенная методология изучения каротиноидов и создания лекарственных средств на их основе в нотации IDEF0.

Данный раздел работы весьма оригинален и представляет собой попытку использования IDEF0 модели для формирования структурированной схемы работы, включающей конкретные алгоритмы и инструменты на различных ее этапах. По сути здесь идет речь о создании методологической основы разработки лекарственных средств из сырья, содержащего каротиноиды.

Цель построения модели IDEF0 – логическое структурирование методов, средств, приемов и подходов к процессу изучения каротиноидов и созданию ЛС на их основе. Реализация этой цели дает возможность любому исследователю, используя указанную модель, максимально рационально сформировать дизайн своей научной работы, выполнить исследования и спрогнозировать их результаты.

По суду данная глава является фундаментом теоретической части диссертации, позволяющей сформировать методологическую основу исследований подобного типа. Представленный материал выглядит вполне логично, наглядно представлен, достаточно детализирован и вполне обоснован.

Далее следует общее заключение, которое представляет исчерпывающее резюме по выполненной работе и полностью соответствует цели исследования и его задачам.

Завершают диссертацию «Приложения», которые иллюстрируют и подтверждают высокую практическую значимость представленного проекта.



Научные положения, выносимые на защиту, и заключение объективно отражают содержание диссертации, логично вытекают из представленных данных. Работу можно охарактеризовать как законченный и успешный научный проект.

Автореферат диссертации отражает содержание работы. Оформление диссертации и автореферата соответствует требованиям действующих стандартов.

**Значимость полученных результатов для науки и практики очевидна.**

Что касается теоретической составляющей, то она весьма ценна и связана, прежде всего, с методологической схемой, построенной на основе IDEF0-модели. Схема (модель) весьма детально проработана и аргументирована. Для ее построения диссертантом использовались как литературные, так и собственные экспериментальные данные, которые, в свою очередь, характеризуются научной новизной и достаточным объемом. Это представляет несомненный научный интерес и перспективу использования и развития положений диссертации в других направлениях, связанных с различными видами сырья и классами биологически активных соединений.

Что касается практической значимости исследований, то она совершенно очевидна и отчетливо выражена. Прежде всего, это отработанные методические подходы, востребованные как в научной, так и производственной сферах. Математическая модель оптимизации технологии получения каротиноидов может быть использована в качестве инструмента для трансфера технологии в реальное производство и его последующего масштабирования.

Предлагаемые автором технические решения нашли свое отражение в представленных документах по апробации и внедрению результатов исследования. 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 методом спектрофотометрии апробированы в условиях предприятия ЗАО «Вифитех» и рекомендованы для внесения в проект Изменений № 1, раздел «Подлинность» к НД № ЛП 002408-210314 «Облепиховое масло, масло для приема внутрь, местного и наружного применения» (акт внедрения от 18.01.2018).

Методики ТСХ-анализа каротиноидов облепихового масла апробированы в условиях предприятия ЗАО «Вифитех» и рекомендованы для внесения в проект

Изменений № 1, раздел «Подлинность» к НД № 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).

Результаты аналитического изучения каротиноидов методами ТСХ и ВЭЖХ включены в учебное пособие «Хроматографические методы в анализе лекарственных средств», рекомендованное УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для студентов фармацевтических вузов и фармацевтических факультетов, обучающихся по специальности «фармация» (письмо №40/05.05-20 от 30.12.2014). Пособие используется в учебном процессе (акты внедрения от 01.03.2018, г. Екатеринбург; от 14.05.2018, г. Москва; от 21.05.2018, г. Пятигорск).

Таким образом, практическая значимость выполненного исследования весьма существенна.

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

Рекомендуем продолжать внедрение полученных результатов и апробированных материалов в разработку и производство лекарственных средств и других продуктов, содержащих каротиноиды. Считаем целесообразным практическое использование материалов как технологической направленности, так и данных аналитического характера. Материалы диссертации весьма перспективны для их использования в учреждениях и организациях, занимающихся изучением и разработкой лекарственных средств на основе природного сырья, а также предприятиях, занимающихся их выпуском.

Полагаем возможным применять предложенные подходы и приемы для совершенствования производства уже выпускаемых каротиноидсодержащих продуктов в части оптимизации технологии, актуализации нормативных документов

и аналитических процедур, а также создании новых средств на основе данной группы биологически активных соединений.

Безусловно целесообразно более широкое использование результатов проведенного исследования в учебном процессе подготовки провизоров и других специалистов индустриальной фармации.

### **Предложения, замечания и вопросы, возникшие при оценке работы и обсуждении отзыва**

Принципиальных замечаний к работе нет. Имеются отдельные замечания технического характера и к форме представления материала.

1). Корректность контекста формулировки отдельных элементов цели исследования – «создание теоретических основ получения и анализа индивидуальных природных каротиноидов, разработка на их основе оптимальных лекарственных форм и решение вопросов стандартизации». Автор не является основоположником этого направления, в большей степени соответствия содержанию работы было бы «создание теоретических основ» заменить на «экспериментальное и теоретическое обоснование новых подходов к совершенствованию технологии...»

2). Не достаточно конкретно и содержательно, на наш взгляд, сформулированы положения, выносимые на защиту («результаты ...»), изначально не ясен смысл утверждений автора (положений), которые он готов отстаивать и защищать. Фактически такими положениями являются технология выделения и стабилизации каротиноидов, подходы к их анализу и параметры стандартизации, методологическая схема разработки лекарственных препаратов на основе каротиноидов и т.п. Основные тезисы таких положений нашли отражение в общем заключении и было бы логичным их изначально обозначить в соответствующем разделе «Введения».

3). Имеют место не вполне удачные выражения: «зарегистрировано лишь три номенклатурные позиции ЛС», «обобщенный способ», «степень измельчения» (по факту представлены значения размеров частиц), «лекарственное вещество» (ненормативное понятие). По тексту встречаются технические погрешности в оформлении отдельных иллюстраций (в таблицах 5.1, 5.15, 5.16, 5.17. не приведены все используемые обозначения, в таблицах 3.3, 5.13, 5.14, 5.21 и 5.22 приведены

только средние значения без информации, характеризующей их вариабельность). Оформление списков в разделе 2.1 не соответствует общим правилам рубрикации.

4). Несмотря на весьма значительный перечень используемых данных литературы, автор весьма ограниченно цитирует научные работы, выполненные за последние 5 лет

Указанные замечания не умаляют достоинств работы и не снижают ее положительной и весьма высокой общей оценки.

### **Заключение**

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. решена серьезная научно-практическая проблема, заключающаяся в обосновании подходов и приемов по разработке технологии получения лекарственных препаратов индивидуальных каротиноидов из отечественного природного сырья, их стандартизации, подготовки нормативных документов для последующего внедрения их в практику. В работе представлены научно обоснованные технологические решения, позволяющие повысить эффективность использования ценных видов природного сырья и качества, получаемых из них продуктов.

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», утверждённого 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.

Отзыв на диссертационную работу обсуждён на заседании кафедр фармацевтической технологии и биотехнологии, фармацевтического анализа федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 1 от «17» февраля 2020 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

Заведующий кафедрой фармацевтического анализа федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России) доктор фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия 14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология), доцент

 Белоусов Михаил Валерьевич

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>

