**РЕЦЕНЗИЯ**

**доктора фармацевтических наук, профессора, заведующей кафедрой «Фармацевтической и токсикологической химии» Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии Ордабаевой Сауле Кутымовны на диссертационную (PhD) работу Адекеновой Айгерим Сериковны на тему «Отечественные стандартные образцы гроссгемина, цинаропикрина и гармина для контроля качества производства оригинальных лекарственных средств», представленную на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110400 – «Фармация»**

**1. Актуальность темы исследования**

Разработка новых фармакологических соединений – субстанций оригинальных лекарственных препаратов и их стандартных образцов является одним из эффективных путей развития отечественного фармацевтического производства, которое позволит обеспечить здравоохранение высококачественной фармацевтической продукцией, снизить зависимость Республики от импорта, повысить уровень и качество жизни граждан страны, во исполнение Государственной программы развития здравоохранения РК «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015 годы (Указ Президента Республики Казахстан от 29.11.2010 г. №1113), Общенационального плана мероприятий по реализации Послания Главы государства от 17.01.2014 г. «Казахстанский путь – 2050: Единая цель, единые интересы, единое будущее» (п.4, пп.6 Расширение научных исследований в здравоохранении).

Поскольку обеспечение населения Республики Казахстан отечественными высокоэффективными лекарственными препаратами является одним из приоритетных направлений государственной политики, стандартные образцы являются одним из важнейших звеньев обеспечения контроля качества лекарственных средств, в том числе и растительного происхождения. Без применения фармакопейных стандартных образцов практически невозможно обеспечить контроль качества лекарственных средств на современном уровне.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Адекеновой Айгерим Сериковны на тему «Отечественные стандартные образцы гроссгемина, цинаропикрина и гармина для контроля качества производства оригинальных лекарственных средств» является актуальной и практически важной.

**2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям**

Диссертационная работа выполнена в рамках проекта «Разработка новых биологически активных соединений и организация Республиканского банка стандартных образцов лекарственных веществ» (№ гос. регистрации 0112РК00406) на 2012-2014 гг., проекта «Новые технологии получения фармакологически активных веществ из растительного сырья» (№ гос. регистрации 0113РК00396) на 2013-2015 гг., программы 0.0676 «Разработка новых фармакологических соединений – субстанций оригинальных лекарственных

препаратов и их стандартных образцов» (№ гос. регистрации 0115РК01200) на 2015-2017 гг.

Диссертация является завершенным научным трудом, изложена на 144 страницах машинописного текста, включает 30 рисунков и 10 таблиц; состоит из введения, 5 глав, заключения, списка использованных источников и приложений. Список литературы включает 157 литературных источников.

Работа Адекеновой А.С. содержит принципиально новые научно-обоснованные результаты, которые имеют как теоретическое, так и практическое значение для развития фармацевтической отрасли.

Автором проведена идентификация травы хартолеписа среднего (*Chartolepis intermedia* Boiss.) и корней гармалы обыкновенной (*Peganum harmala* L.); разработаны новый способ выделения и очистки и технологии получения гроссгемина, цинаропикрина и гармина; обоснованы физические и физико-химические показатели, регламентирующие идентификацию и качество полученных стандартных образцов; разработаны проекты АНД на стандартные образцы гроссгемина, цинаропикрина и гармина и проведена их стандартизация; гроссгемин, цинаропикрин и гармин включены в Государственную фармакопею Республики Казахстан в качестве национальных стандартных образцов, которые предназначены для идентификации и количественного определения в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах; разработаны и утверждены лабораторные регламенты на получение стандартных образцов ГФ РК гроссгемина и цинаропикрина и получение стандартного образца ГФ РК гармина.

На базе лаборатории технологии фитопрепаратов АО «МНПХ «Фитохимия» организован выпуск стандартных образцов гроссгемина, цинаропикрина и гармина. Стандартные образцы гроссгемина, цинаропикрина и гармина внедрены в лаборатории контрольно-аналитических работ и физических методов исследования АО «МНПХ «Фитохимия» для контроля производства и оценки качества лекарственных средств растительного происхождения «Хартинол», «Саусалин» и «Гармина гидрохлорид» в ряду сырье - субстанция - лекарственная форма.

Диссертация Адекеновой А.С. по объему проведенных научных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов, полностью соответствует требованиям, предъявляемым к PhD диссертациям по специальности 6D110400 - «Фармация».

**3. Степень обоснованности и достоверности результатов, выводов и заключения, сформулированных в диссертации.**

Высокая степень обоснованности каждого результата, выводов и заключения, сформулированных в диссертации, подтверждаются актуальностью выбора темы, соответствием поставленных и решенных задач.

Адекеновой А.С. проведен полный комплекс научно-исследовательских работ по разработке отечественных стандартных образцов гроссгемина, цинаропикрина и гармина с применением современных инструментальных методов разделения и анализа: центробежная хроматография разделения (ЦХР), препаративная и аналитическая высокоэффективная жидкостная хро-

матография (ВЭЖХ), газовая хроматография (ГХ), инфракрасная (ИК) и ультрафиолетовая (УФ) спектрофотометрия, спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР), масс-спектрометрия, рентгеноструктурный (РСА) и элементный анализ.

Все исследования проведены с использованием высокоточных современных приборов на профессиональном уровне, поэтому достоверность полученных результатов, выводов, заключения, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений.

**4. Степень новизны каждого научного результата, выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.**

Научные результаты, положения, рекомендации и выводы диссертации являются новыми:

- проведена идентификация лекарственного растительного сырья хартолеписа среднего и гармалы обыкновенной по совокупности основополагающих факторов: внешних и микроскопических характеристик, качественного и количественного содержания биологически активных веществ гроссгемина, цинаропикрина, гармина, результатам товароведческого анализа;
- разработан новый способ выделения и очистки сесквитерпеновых лактонов гроссгемина и цинаропикрина из этилацетатного экстракта хартолеписа среднего с применением центробежной хроматографии распределения и высокоэффективной жидкостной хроматографии; разработан новый способ выделения и очистки алкалоида гармина из спиртового экстракта гармалы обыкновенной с применением центробежной хроматографии распределения;
- разработаны эффективные, экономичные и экологически безопасные технологии получения стандартных образцов гроссгемина, цинаропикрина и гармина, обеспечивающие количественный выход качественных целевых продуктов;
- описаны физико-химические и спектральные показатели полученных стандартных образцов, которые будут использованы для идентификации и количественного определения гроссгемина, цинаропикрина и гармина в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах;
- разработаны спецификации качества и проведена стандартизация гроссгемина, цинаропикрина и гармина в качестве стандартных образцов; для включения в Государственную фармакопею Республики Казахстан подготовлены досье на стандартные образцы гроссгемина, цинаропикрина и гармина и представлены в РГП на ПХФ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники».

Практическая значимость работы:

- показатели фармакогностического исследования и результаты товароведческого анализа хартолеписа среднего и гармалы обыкновенной вклю-

чены в проекты АНД на лекарственное растительное сырье «Хартолепис средний, трава» и «Гармала обыкновенная, корни» для идентификации данных видов;

- разработаны, апробированы и внедрены технологии получения стандартных образцов гроссгемина, цинаропикрина и гармина, которые обеспечивают стабильную наработку целевых продуктов в необходимом количестве и соответствующего качества;
- разработаны проекты АНД на стандартные образцы гроссгемина, цинаропикрина и гармина;
- гроссгемин, цинаропикрин и гармин включены в качестве национальных стандартных образцов в Государственную фармакопею Республики Казахстан, которые предназначены для идентификации и количественного определения в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах (ГФ РК, Т. III., 2014);
- разработаны и утверждены лабораторные регламенты на получение стандартных образцов гроссгемина, цинаропикрина (ЛР 40761819-07-14) и гармина (ЛР 40761819-08-14);
- на базе лаборатории технологии фитопрепаратов АО «МНПХ «Фитохимия» организован выпуск стандартных образцов гроссгемина, цинаропикрина и гармина;
- стандартные образцы гроссгемина, цинаропикрина и гармина внедрены в лаборатории контрольно-аналитических работ и физических методов исследования АО «МНПХ «Фитохимия» для постадийного контроля производства и оценки качества лекарственных растительных средств: «Хартинол» противовирусного действия, «Саусалин» противопаразитарного действия и «Гармина гидрохлорид» нейротропного действия, в ряду сырье - субстанция - лекарственная форма.

Диссертационная работа содержит новые, научно обоснованные теоретические и экспериментальные результаты, совокупность которых имеет важное значение для развития фармацевтической науки. Полученные результаты имеют технологические и экономические решения, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие фармацевтического производства республики.

**5. Оценка внутреннего единства полученных результатов**

Диссертация обладает внутренним единством, все разделы, научные положения, полученные результаты и рекомендации логически взаимосвязаны между собой, изложены в соответствии с поставленной целью и задачами исследования, на основе полученных экспериментальных данных.

**6. Направленность полученных результатов на решение соответствующей актуальной проблемы**

Полученные Адекеновой А.С. результаты исследования направлены на решение актуальных прикладных задач, связанных с развитием казахстан-

ской фармацевтической промышленности, а именно, применение отечественных стандартных образцов для контроля производства и оценки качества оригинальных лекарственных средств, соответствующих международным стандартам, что способствует выпуску и продвижению оригинальных конкурентоспособных отечественных фитопрепаратов на фармацевтический рынок.

**7. Подтверждение опубликования основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации**

По результатам диссертации подана 1 заявка на патент РК, основные положения опубликованы в 10 печатных работах, из них:

- 3 статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан;
- 1 статья в зарубежном научном издании, входящем в базы данных Thomson Reuters, Scopus;
- 1 статья в международном научном издании, входящем в базу данных Scopus;
- тезисы 5 докладов на международных конференциях.

**8. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации**

По содержанию и оформлению диссертационной работы имеются следующие замечания:

1. Глава 3, стр. 43-45 и 49-50 - В разделах *количественное определение* биологически активных веществ отсутствуют статистически обработанные данные количественного содержания и результаты валидации рекомендуемых аналитических методик, которые бы отражали достоверность результатов исследования.
2. Разделы 4.1 и 4.2, 4.5 и 4.6 не снабжены статистически обработанными результатами исследований, которые подтвердили бы достоверность разработанных способов выделения и очистки, а также технологии получения стандартных образцов.
3. В разделах 4.4 и 4.8 отсутствуют результаты валидации технологического процесса получения исследуемых веществ.
4. Глава 5 – рисунки 27 (2 фрагмента), 28 (2 фрагмента), 29 (3 фрагмента), 30 (2 фрагмента) следовало бы разделить или указать буквенные обозначения, согласно требованиям по оформлению рисунков.
5. Глава 5, стр. 113, абзац 2 повторяется на стр. 115 в последнем абзаце.
6. Список использованных источников включает устаревшие ссылки глубиной до 59 лет: 20-й источник -1964 г., 76-1977 г., 94 и 154-1980 г., 96-1972 г., 122-1966 г., 141-1972 г., 152-1957 г.

Однако, вышеприведенные замечания никоим образом не снижают научной и практической ценности рецензируемой диссертационной работы.

**9. Заключение**

Диссертационная (PhD) работа Адекеновой Айгерим Сериковны на тему «Отечественные стандартные образцы гроссгемина, цинаропикрина и гармина для контроля качества производства оригинальных лекарственных средств» по своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости, уровню апробации и внедрению полученных результатов соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по специальности «6D110400 - Фармация», а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора философии (PhD).

**Рецензент,**
**д.фарм.н., профессор,**
**зав. кафедрой**
**«Фармацевтической и**
**токсикологической химии»**
**Южно-Казахстанской**
**государственной фармацевтической**
**академии** **С.К. Ордабаева**

КАДРЛЫҚ ҚЫЗМЕТ БӨЛІМІ

ҚҰЖАТТАРДЫҢ ҚОЛДАРЫН АЙҚЫНДАЙМЫН
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН МЕМЛЕКЕТТІК ФАРМАЦЕВТИКА АКАДЕМИЯСЫНЫҢ
КАДРЛЫҚ ҚЫЗМЕТ БӨЛІМІ

Подпись д.фарм.н, профессора С.К. Ордабаевой заверяю.

16.11.2016 г.