

СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного совета «Фармация» по специальностям 6D110400 – «Фармация» и 6D074800 – «Технология фармацевтического производства» при Казахском Национальном Медицинском Университете им. С.Д. Асфендиярова по защите диссертации Сермухамедовой Ольги Владимировны на тему: «Методологические аспекты получения экстрактов валерианы туркестанской (*Valeriana turkestanica* Sumn.), пустырника туркестанского (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kurgian) и разработка лекарственных форм на их основе», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства»

г. Алматы

от 12 мая 2018 г.

ПРОТОКОЛ № 1

Председатель Диссертационного совета – доктор фармацевтических наук, профессор Датхаев Убайдилла Махамбетович

Ученый секретарь Диссертационного совета – доктор фармацевтических наук, Бошкаева Асыл Кенесовна

Из 10 членов Диссертационного совета по явочному листу на заседании присутствовали 10, в том числе:

1. Датхаев Убайдилла Махамбетович, д.фарм.н., профессор, 15.00.01 – Технология лекарств и организация фармацевтического дела;
2. Рахимов Кайролла Дюйсенбаевич, академик НАН РК, д.м.н., профессор, 14.00.25 – Фармакология, клиническая фармакология;
3. Пралиев Калдыбай Джайлович, академик НАН РК, д.х.н., профессор, 02.00.03 – Органическая химия;
4. Азембаев Амир Аканович, к.фарм.н., 15.00.01 – Технология лекарств и организация фармацевтического дела;
5. Махатов Бауыржан Калжанович, д.фарм.н., профессор, 15.00.01 – Технология лекарств и организация фармацевтического дела;
6. Бурашева Гаухар Шахмановна, д.х.н., профессор, 02.00.10 – Неорганическая химия;
7. Устенова Гульбарам Омаргазиевна, д.фарм.н., профессор, 15.00.01 – Технология лекарств и организация фармацевтического дела;
8. Бошкаева Асыл Кенесовна, д.фарм.н., доцент, 15.00.02 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия;
9. Кожанова Калданай Каржауовна, к.фарм.н., 15.00.01 – Технология лекарств и организация фармацевтического дела;
10. Оразбеков Еркебулан Куандыкович, PhD доктор, 6D074800 – «Технология фармацевтического производства».

ПОВЕСТКА ДНЯ

Председательствующий Диссертационного совета:

Защита диссертации на соискание ученой степени доктора философии Сермухамедовой Ольги Владимировны на тему: «Методологические аспекты получения экстрактов валерианы туркестанской (*Valeriana turkestanica* Sumn.), пустырника туркестанского (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kurjian) и разработка лекарственных форм на их основе» по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства»

Явочный лист. Все десять членов комиссии есть, кворум есть, разрешите тогда дальше продолжить наше заседание.

Диссертация выполнена на кафедре фармацевтических дисциплин Казахского Национального медицинского университета имени Санжара Джафаровича Асфендиярова. Научные консультанты:

1. Сакипова З.Б. - д.фарм.н., профессор, декан Школы фармации КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.

Зарубежные консультанты:

1. Гладух Е.В. - Академик Академии наук высшего образования Украины, заслуженный профессор Национального фармацевтического университета, д.фарм.н., заведующий кафедрой промышленной технологии НФаУ (г. Харьков, Украина);

2. Krystyna Skalicka-Wozniak – Ассоциированный профессор PhD, руководитель кафедры фармакогнозии и отдела по изучению лекарственных растений Медицинского университета Люблина (г. Люблин, Польша). Отсутствует.

Рецензенты:

1. Махатов Бауыржан Калжанович – д.фарм.н., профессор кафедры фармакогнозии и химии Южно-Казахстанской Медицинской Академии (г. Шымкент, РК).

2 Рахметова Айгуль Акимгалиевна – к.фарм.н., ведущий эксперт Департамента специализированной экспертизы лекарственных средств РГП на ПХВ «Национального центра экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники», МЗ РК.

Председательствующий Диссертационного совета: Для оглашения документов личного дела соискателя слово предоставляется ученому секретарю Диссертационного совета, доктору фармацевтических наук Бошкаевой Асыл Кенесовне.

Ученый секретарь Диссертационного совета: Разрешите прочитать характеристику на PhD докторанта Казахского Национального медицинского университета имени Асфендиярова 2014-2017 учебного года обучения по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства» Сермухамедову Ольгу Владимировну.

Сермухамедова родилась 11 ноября 1969 года в городе Алматы. В 2004 году закончила КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова. С 2004 года начала работать в практической фармации. В 2014 году после окончания магистратуры по специальности «Технология фармацевтического производства» Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, поступила в PhD-докторантуру этого же ВУЗа по вышеуказанной специальности.

На всех этапах учебы Сермухамедова О.В. проявила высокую ответственность и самостоятельность. Отличительными качествами докторанта являются: способность к аналитическому мышлению, способность к лидерству и владение профессиональным английским языком.

За время обучения в докторантуре Сермухамедова О.В. приобрела педагогические навыки, руководила научно-исследовательскими работами студентов и магистрантов по специальностям «Технология фармацевтического производства» и «Фармация».

В процессе освоения образовательной программы PhD – докторантуры Сермухамедова О.В. показала глубокие фундаментальные знания базовых и профилирующих дисциплин. Соискатель обладает креативным мышлением, способностью работать с любой информацией, прекрасно интерпретирует результаты экспериментальных работ, умеет систематизировать полученные данные, делать выводы и заключения.

По результатам диссертационной работы опубликовано 32 научные работы, в том числе: в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан – 11; входящих в базу данных Scopus и Web of Science Core Collection «Acta Poloniae Pharmaceutica» (Польша), «Open Chemistry» (Германия), «Journal AOAC International» (США) – 3; в зарубежных журналах – 5; в материалах международных конференций – 8; в материалах зарубежных конференций – 3; патент на изобретение полезной модели – 1; заявка на патент на изобретение – 1.

Следует отметить, что Сермухамедова Ольга Владимировна пользуется уважением среди коллег, ей характерны такие черты как добросовестность, принципиальность и дисциплинированность. Характеристика дана заведующей кафедрой технологии лекарств и инженерных дисциплин, доктором фармацевтических наук, профессором Устеновой Гульбарам Омаргазиевной.

Спасибо за внимание!

Председательствующий Диссертационного совета: Вопросы есть по личному делу? Если вопросов нет, для изложения основных положений диссертации, слово предоставляется докторанту Сермухамедовой Ольге Владимировне.

Соискатель – Сермухамедова О.В.: Добрый день. Уважаемые Председатель и члены Диссертационного совета! Уважаемые

присутствующие!

Позвольте представить Вашему вниманию результаты диссертационного исследования на тему «Методологические аспекты получения экстрактов валерианы туркестанской (*Valeriana turkestanica* Sumn.), пустырника туркестанского (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kuprian) и разработка лекарственных форм на их основе».

Актуальность темы

В рамках реализации Государственной Программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2019 гг. вопрос реализации Национальной политики лекарственного обеспечения, повышения качества и доступности лекарственной помощи населению получил статус государственного приоритета.

Создание и внедрение конкурентоспособных импортозамещающих лекарственных средств способствует успешной реализации Стратегического плана Министерства Здравоохранения Республики Казахстан на 2017-2021 гг., и обеспечивает лекарственную безопасность страны.

Внедрение производства полного цикла в рамках требований международных надлежащих практик GxP обеспечит качество лекарственных средств, увеличит конкурентоспособность и предоставит отечественным производителям выход на внешние рынки, в том числе в рамках Евразийского экономического союза.

Расширение номенклатуры источников растительного сырья, полномасштабное, комплексное изучение и стандартизация лекарственных видов растений флоры Казахстана, разработка фитосубстанций и современных препаратов является перспективным направлением фармацевтических исследований.

Цель исследования

экспериментально-теоретическое обоснование технологии получения экстрактов валерианы туркестанской, пустырника туркестанского и разработка на их основе лекарственных форм фармакопейного качества.

Задачи исследования:

- провести маркетинговый анализ фармацевтического рынка препаратов пустырника и валерианы в Республике Казахстан;
- разработать методологию культивирования, сбора и хранения пустырника и валерианы туркестанских в рамках «Надлежащей практики культивирования и сбора исходного сырья растительного происхождения»;
- изучить фармакогностические и фармако-технологические параметры и провести стандартизацию сырья изучаемых лекарственных растений;
- разработать оптимальную технологию экстрактов и создать алгоритм методологии их получения;
- разработать фармакопейные критерии качества и провести стандартизацию экстрактов пустырника и валерианы туркестанских;
- изучить острую и подострую токсичность экстрактов;
- провести фармацевтическую разработку и технико-экономическое обоснование производства капсул под условным названием «СЕДОКАПС».

Основные положения, выносимые на защиту:

- анализ фармацевтического рынка и обоснование производства новых ЛС седативного действия;

- технология культивирования, заготовки, хранения и стандартизация сырья травы пустырника туркестанского и сырья корневищ с корнями валерианы туркестанской в соответствии требованиям Государственной Фармакопеи Республики Казахстан (ГФ РК);

- методология получения экстрактов фармакопейного качества;

- фармацевтическая разработка и технико-экономическое обоснование производства капсул под условным названием «СЕДОКАПС».

По данным Государственного реестра лекарственных средств Республики Казахстан установлено, что в Казахстане на начало 2015 г зарегистрировано 7394 лекарственных препаратов, из них препараты растительного происхождения – всего 4%.

На конец 2015 года в Казахстане зарегистрировано 60 лекарственных препаратов седативного действия на основе валерианы и пустырника, из которых только 37% отечественного производства.

Исходя из вышеизложенного:

- фармацевтический рынок РК в сегменте седативных средств в основном представлен препаратами зарубежного производства;

- анализ объема продаж седативных препаратов на основе валерианы и пустырника показал рост как в денежном, так и в натуральном выражении, что подтверждает перспективность и экономическую целесообразность производства препаратов седативного действия на основе лекарственного растительного сырья;

- представляется целесообразным развитие рынка фитопрепаратов путем поддержки производства и развития собственной ресурсной базы, что позволит сократить издержки производства и обеспечить рынок доступными и конкурентоспособными отечественными фитопрепаратами.

Аспекты культивирования и сбора сырья пустырника и валерианы туркестанских в соответствии с требованиями Надлежащей практики культивирования и сбора сырья растительного происхождения»:

- заготовка и интродукция проводилась в соответствии с требованиями GACP и разработанными стандартными операционными процедурами (СОП);

- пустырник и валериану туркестанскую заготавливали в 2015 году в фазу максимального накопления биологически активных веществ в горах Зайлийского Алатау;

- при культивировании была проведена идентификация лекарственных растений с последующей высадкой на опытно-промышленном участке;

- проведены исследования по стандартизации, стабильности и установления условий и сроков хранения изучаемого сырья.

Культивирование лекарственных растений проведено на опытно-промышленном участке ТОО «ФитОлеум», г. Есик.

На основании изучения международных требований GACP нами разработан порядок культивирования изучаемых растений, который включает: выбор ботанического сорта, подготовка семян и материалов, выбор места, подготовка почвы, посев, внесение удобрений, уход и сбор лекарственных растений.

В соответствии с требованиями GACP:

- Разработана надлежащая технология культивирования и сбора пустырника и валерианы туркестанских.

- Экспериментально установлено, что изучаемые растения устойчивы в культуре, размножаются вегетативно и семенами. Установлен период для заготовки надземной части пустырника туркестанского - начало фазы бутонизации и цветения (май – июнь), для подземной части валерианы туркестанской (август – сентябрь).

В результате проведенной работы получен селекционный материал, позволяющий воспроизвести растения с заданным содержанием биологически активных веществ и расширить возможности использования отечественных культивируемых растений для производства фитосубстанций и готовых лекарственных средств в рамках полного цикла производства и программы импортозамещения.

Результаты культивирования успешно внедрены в производственный сегмент ТОО «ФитОлеум», а результаты разработанного алгоритма могут быть использованы в отечественной практике интродукции лекарственных растений.

Входной контроль и проведение товароведческого анализа на доброкачественность включала аутентификацию растений, посторонние примеси, запах и вкус, пораженность вредителями, содержание влаги, общая зола, микробиологическая чистота, радионуклиды, тяжелые металлы, пестициды.

Для идентификации были научно обоснованы отличительные признаки пустырника и валерианы туркестанских от фармакопейных видов изучаемых растений. Отличительные признаки представлены на слайдах 14 и 15.

Провели фитохимический анализ травы пустырника туркестанского. Для идентификации вторичных метаболитов впервые была разработана методика для проведения высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с квадрупольным методом время пролетной масс-спектрометрии.

Идентифицировано 16 соединений (иридоидные гликозиды, фенилпропаноиды, флавоноиды и азотсодержащие соединения).

Впервые обнаружены в траве пустырника туркестанского соединения лавандулифолизид (3), вербаскозид (4), 3-О-кемпферол рутинозид (6).

Впервые проведены фитохимические исследования в сравнительном аспекте подземных частей валерианы туркестанской и валерианы лекарственной, которые показали, что корневища с корнями валерианы туркестанской имеют высокую биологическую ценность из-за содержания валериановой кислоты и ее производных, содержание ацетокси валериановой кислоты превышало в три раза анализируемые образцы. Установлено, что

сырье валерианы туркестанской полностью соответствует фармакопейным требованиям РК и Европейским стандартам.

По проведенным полномасштабным исследованиям лекарственного растительного сырья пустырника и валерианы туркестанских:

- разработаны регистрационные досье в формате ОТД (CTD - Common Technical Documentation) на изучаемое сырье;

- проведена Государственная регистрация в Республике Казахстан «Пустырника туркестанского трава», проведено расширение номенклатуры фармакопейных видов валерианы путем включения валерианы туркестанской;

- в соответствии с требованиями ГФ РК разработаны спецификации качества на лекарственное растительное сырье пустырника и валерианы туркестанских.

Для разработки эффективных методов экстрагирования и максимального извлечения биологически активных веществ нами были изучены фармако - технологические параметры сырья: удельная, насыпная, объемная массы, пористость, порозность, коэффициенты поглощения экстрагента и содержание экстрактивных веществ.

Установлено, что для объектов исследования при степени измельчения 3-5 мм наблюдается максимальный выход экстрактивных веществ при минимальном выходе сопутствующих веществ для всех изучаемых экстрагентов.

При изучении стабильности и установлении сроков хранения сырья пустырника и валерианы туркестанских, установлено, что качественные и количественные характеристики находятся в пределах, регламентируемых норм на протяжении 24 месяцев.

Результаты изучения стабильности в сравнительном аспекте дикорастущих и культивируемых видов показали, что за исследуемый период, количественное содержание БАВ культивируемых пустырника и валерианы туркестанских не уступают дикорастущим видам и находятся в пределах регламентируемых норм.

Важным аспектом при разработке методологических подходов получения целевых продуктов наряду с фармако-технологическими исследованиями является оценка рисков, которая включает в себя: выявление источников и причин, идентификацию всех возможных рисков, установление критических стадий и критических параметров процесса, оценку уровня рисков, допустимый уровень риска, разработка мероприятий по минимизации риска и управление рисками.

Нами проанализированы источники и причины рисков фитохимического производства, на основании которых был предложен алгоритм обеспечения качества в виде причинно-следственной диаграммы Исикавы, представленный на слайде 24. Данный алгоритм был применен нами при разработке экстрактов пустырника и валерианы и указывает на влияние и взаимосвязь факторов на различных этапах жизненного цикла продукта.

К основным факторам риска нами были отнесены исходное растительное сырье, технологический процесс, контроль качества, помещения, оборудование, персонал, которые детализируются факторами 2-го уровня.

На основании проведенного эксперимента с учетом оценки и управления рисками нами предложен алгоритм фармацевтической разработки лекарственных средств растительного происхождения, который может быть применен для отечественных производителей фитопрепаратов.

Исходя из разработанного алгоритма были предложены общая методологическая схема получения экстрактов, слайд 26 и схемы экстрагирования биологически активных веществ из сырья пустырника туркестанского, слайд 27 и биологически активных веществ из сырья валерианы туркестанской, слайд 28.

Сравнительная характеристика экстрактов пустырника и валерианы туркестанских и оценка критериев эффективности процесса, экспериментально подтвердило метод получения экстрактов для пустырника туркестанского – дробная мацерация, валерианы туркестанской – перколяция, экстрагент – этанол 70%.

На следующих слайдах 30 и 31 представлены разработанные технологические схемы получения экстрактов пустырника и валерианы туркестанских.

Стандартизацию экстрактов валерианы и пустырника туркестанских проводили в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Республики Казахстан (ГФ РК).

Для подтверждения правильности выбранной технологии и минимизации рисков при трансфере технологии с лабораторной модели в опытно-промышленное производство проведена валидационная оценка технологического процесса изучаемых экстрактов. Все значения находятся в диапазоне 3σ , относительное стандартное отклонение не превышает 2,0 %, индексы C_p и C_{pk} не ниже 1.0

Таким образом, результаты валидационных исследований, проведенных на ТОО «ФитОлеум» подтвердили стабильность и управляемость процесса позволяющий получать готовый продукт фармакопейного качества.

На слайдах 35 и 36 представлены результаты по изучению стабильности и определению сроков хранения экстрактов пустырника и валерианы туркестанских. Все показатели качества соответствовали требованиям спецификации стабильности и находились в пределах регламентируемых норм.

С целью подтверждения безопасности полученных экстрактов были проведены исследования острой и подострой токсичности на базе научно-исследовательского института Атчабарова под руководством заведующей кафедрой фармакологии кандидата медицинских наук, Сатбаевой Эльмиры Маратовны, которые позволили отнести разработанные экстракты к малотоксичным веществам, 5 класс токсичности. Полученные данные подтвердили перспективность проведения дальнейших исследований по

изучению фармакологической активности данных экстрактов и последующей разработки на их основе безопасных седативных средств.

При фармацевтической разработке руководствовались современной концепцией обеспечения качества ЛС: ICH «Качество путем разработки» (Quality by Design - QbD); руководствами ICH: «Фармацевтическая разработка»; «Управление рисками для качества»; «Фармацевтическая система качества»; «Разработка и производство лекарственных субстанций».

Для разработки ЛФ были предложены три композиции фитосубстанций экстрактов валерианы и пустырника туркестанских и зизифоры Бунге, отличающиеся различным соотношением активных компонентов, представлены на слайде 38.

Лекарственное средство должно применяться в качестве седативного средства. Выбрана наиболее удобная с высокой биодоступностью лекарственная форма – капсулы.

В качестве вспомогательных веществ были использованы представители различных групп по функциональному назначению. Характеристики эксципиентов представлены на слайде 40.

Изучение фармако-технологических свойств и скрининг различных соотношений вспомогательных веществ (слайды 41 и 42), установило перспективу использования лактозы, микрокристаллической целлюлозы в соотношении 7:3, а в качестве увлажнителя - вода очищенная.

Физико-химическими и технологическими исследованиями, представленными на слайде 44, обосновано применение антифрикционных веществ магния стеарата и каолина. Данная комбинация обладает меньшей гигроскопичностью. Результаты представлены на слайде 45.

Предварительный скрининг изучаемых составов капсул, фармакологической активности, тест «Открытое поле», проведенный на базе Национального фармацевтического университета специалистами кафедры фармакологии установил, что спектр психофармакологической активности разработанных фитокапсул на основе 3-х составляющих растительных экстрактов характеризуется наличием седативного эффекта. Наиболее выраженный седативный эффект проявили фитокапсулы № 1, имеющие в своём составе: пустырник – 50, валериану – 30, и зизифору – 20 мг.

Изучение стабильности капсул СЕДОКАПС на протяжении исследуемого периода, показало, что капсулы характеризуются постоянством состава, качественные и количественные характеристики находятся в пределах регламентируемых норм. Для подтверждения воспроизводства технологии и методик контроля качества проведена апробация капсул на фармацевтическом заводе ПАО «ХФЗ «Красная звезда» г. Харьков, Украина.

На основании требований руководств Европейского Союза и Республики Казахстан по качеству и подхода «Quality by design» разработан рациональный состав и технология получения капсул под условным названием «СЕДОКАПС», представленный на слайде 49.

Моделирование экономической эффективности внедрения на фармацевтическом предприятии ТОО «ФитОлеум» производства полного

цикла капсул под условным названием «СЕДОКАПС» показало экономическую целесообразность проекта и окупаемость в течение трех лет при рентабельности 32%.

На основании проведенных исследований и последовательного решения поставленных задач впервые разработана методология производства полного цикла для производителей лекарственных препаратов из растительного сырья в рамках надлежащих практик GxP, которая может быть использована как алгоритм обеспечения фармацевтической системы качества для отечественных производителей и выпуска безопасных, эффективных и качественных лекарственных препаратов.

Во время подготовки к официальной защите, результаты нашей многолетней работы были включены в конце апреля 2018 года в монографию «Пустырника трава» в Американской Травяной Фармакопее.

Разрешите на выводах не останавливаться, они изложены в диссертационной работе и аннотации.

Благодарим за внимание.

Председательствующий Диссертационного совета: Уважаемые члены Диссертационного Совета, пожалуйста, какие будут вопросы к соискателю?

Академик НАН РК, д.фарм.н., профессор Рахимов К.Д.: Ольга Владимировна, разрешите задать несколько вопросов. Данная работа, по результатам вашей данной работы - лекарственной формой, которую вы разработали. Она выйдет в практическое здравоохранение, как лекарственное средство или БАД - первый вопрос. Второй, вы показали в слайде биодоступность. Какая она - биодоступность фармацевтическая, фармакологическая или какая. Третий, знаете ли вы научные работы по зизифоре Бунге - Ходжанова, Джумагалиевой, долгое время раньше изученная. Это изучение происходило с 1968 года по 1996 год и дальнейшая научная новизна у вас указывается, вы сами написали, СЕДОКАПС, были изучены специфическая или фармакологическая, кроме острой и подострой токсичности. Успеваете?

Соискатель: сейчас, минутку

Академик НАН РК, д. фарм. н., профессор Рахимов К.Д.: И последний вопрос, у вас приводится научная новизна, вы остановились на такой комбинации, которая, как у вас: пустырник, валериана туркестанские, плюс зизифора. Какая комбинация оказала более эффективное седативное действие? Спасибо!

Соискатель: Уважаемый Кайролла Дюсенбаевич, спасибо Вам большое за вопросы! По поводу первого вопроса: как мы будем разрабатывать, выпускать наши капсулы в качестве лекарственных средств или

биологически активных добавок. На данный момент у нас продолжается изучение наших капсул «СЕДОКАПС» и у нас будут проведены полномасштабные исследования: доклинические – согласно № 415 приказу, согласно приказу № 744 – «клинические исследования» и только после проведения всех доклинических и клинических исследований и приведения регистрационного досье в формат CTD (Common Technical Documentation), мы сможем использовать наши капсулы в качестве лекарственного средства. На данный момент продолжают изучение капсул. Второй вопрос - биодоступность фармацевтическая или фармакологическая? Мы изучали фармацевтическую биодоступность наших фитокапсул. По третьему вопросу - знаете ли вы работы ученых по зизифоре Бунге. Зизифора Бунге изучалась с конца 50-х годов, изучался фито-химический состав зизифоры Бунге, академик Никонов открыл соединения розмариновой кислоты, так же в последствии, в 1968 году была первая фармакопейная статья по зизифоре Бунге, которая подтвердила ее кардиотоническое и седативное действие, также в последующем были известны работы Джумагалиевой и Бимурзаева Амангельды Айдарбековича, которые провели фитохимический анализ и исследования в институте физиологии при академии наук Казахской ССР, которые подтвердили кардиотонический и седативный эффект экстрактов. У нас был проведен научный скрининг фармакологической активности и изучение острой и подострой токсичности. Да, на данный момент нами была проведена острая и подострая токсичность экстрактов и был проведен предварительный скрининг фармакологической активности капсул «СЕДОКАПС» в тесте «открытое поле». Это было предварительное изучение, которое подтвердило рациональность выбранного нами состава. По пятому вопросу - пустырник, валериана и зизифора Бунге, почему они показали выраженное седативное действие? Предварительный скрининг проводился на базе Национального фармацевтического университета (г. Харьков), были изучены 3 состава в тесте «открытое поле» и по результатам испытаний и статистической обработке был обоснован состав номер один, который содержит в своем составе: пустырник 50 мг, валериану 30 мг и зизифору Бунге – 20 мг.

Академик НАН РК, д. фарм.н., профессор Рахимов К.Д.: Спасибо.

Председательствующий Диссертационного совета: Гаухар Шахмановна, пожалуйста, слушаем.

Д.х.н., профессор Бурашева Г.Ш.: Валериана и пустырник известные растительные объекты. Первый вопрос - особенности вашей работы? Второй вопрос - сколько процентов иридоидов и фенилпропаноидов содержится у вас? Здесь было указано на слайде, но процентов нет. Третий вопрос - действующие начала в капсулах. Какой вы биологический комплекс считаете действующим?

Соискатель: Извините, я не успеваю, действующее начало капсул...

Д.х.н, профессор Бурашева Г.Ш.: В капсулах, и основных действующих. И четвертый вопрос, вы здесь показали СО₂ экстракцию докритики или флюид вы использовали? Все понятно? Четыре вопроса.

Соискатель: Спасибо большое, Гаухар Шахмановна за вопросы! Разрешите мне ответить на них? По первому вопросу, вы абсолютно правы, валериана и пустырник — это давно известные растения, которые применяются еще со времен Плиния и Диоскрида и их уже применяют на протяжении более полутора тысяч лет. Но в рамках нашей Государственной программы развития нашей фармацевтической промышленности нами были изучены растения эндемичные: пустырник туркестанский и валериана туркестанская. По данным научно-технической литературы флоры Казахстана, пустырник сердечный и пустырник пятилопастный, которые являются официальным лекарственным сырьем в Республике Казахстан не произрастают на нашей территории, поэтому наша задача была придать им статус лекарственных растений, и что бы в дальнейшем мы смогли разрабатывать фитосубстанции и использовать наши растения надлежащего качества в различных других лекарственных формах. По второму вопросу впервые было идентифицировано 16 соединений. Это проводился качественный анализ и по данным спектров удерживания были определены вот эти соединения.

Д.х.н., профессор Бурашева Г.Ш.: А сколько процент - количественно, количественное содержание?

Соискатель: Это был качественный анализ, количественный анализ мы проводили в валериане туркестанской по содержанию, где было уже определено каждое соотношение всех валериановых кислот и их производных в валериане туркестанской.

Д.х.н., профессор Бурашева Г.Ш.: Иридоиды, очень интересный класс, поэтому мне бы было интересно узнать, какой вы получили процент? Хорошо, дальше.

Соискатель: Пятый вопрос

Председательствующий Диссертационного совета: Четвертый.

Соискатель: Действующее начало в капсулах — это наши фитосубстанции в композиции, которые проявляют кардиотонический и седативный эффекты за счет флавоноидов, за счет комплекса биологически-активных веществ: за счет кверцетина, рутина, изокверцетина, флавоноидов. Также в пустырнике есть лавандулифолизид, вербаскозид, которые также обладают седативным

действием. По четвертому вопросу - мы проводили экстракцию CO₂ в докритических условиях.

Председательствующий Диссертационного совета: Гаухар Шахмановна, как удовлетворены?

Д.х.н., профессор Бурашева Г.Ш.: Да.

Председательствующий Диссертационного совета: Следующий вопрос? Амир Аканович, пожалуйста.

К.фарм.н. Азембаев А.А.: Хотелось бы еще раз уточнить об импортозависимости в сегменте лекарственных средств именно, седативного действия - первый вопрос. Второй – вот, вы сказали сами культивируете и достаточно ли того, что вы культивируете, покрывает ли это всю потребность в Республике? Следующий вопрос: мне хотелось бы все-таки узнать технологию получения самих капсул, потому что вы показали алгоритм цикла, я так понял, что это все отработано и получено на заводе на Украине. Да? Следующий вопрос: здесь у вас есть возможность все это воспроизвести и каковы здесь условия, оборудование и так далее?

Соискатель: Спасибо вам большое, Амир Аканович, за вопросы! Разрешите Вам ответить. Сейчас в век урбанизации, глобализации очень возрос спрос на седативные препараты, он возрос в десятки раз и проанализировав ситуацию и проведя маркетинговый анализ, мы установили, что на данный момент является импортозависимость седативных средств, именно в сегменте седативных средств и всего 37 % производят наши производители, и это является в виде сборов, а 63 % это импортные производители, препараты которых дорогостоящие. Будем ли мы покрывать культивированием наши растения и хватит ли этой потребности, чтобы обеспечить рынок. На данный момент у нас культивирование проводилось в соответствии с требованиями ГАСР, и предполагалось, что это было сначала лабораторное исследование, потом опытно-промышленный участок и вот на данный момент, мы уже будем производить в промышленных масштабах. Да, у пустырника туркестанского с одного гектара можно собирать 2-3 тонны сырья и, соответственно, можно обеспечить не только свои потребности, но и продавать это сырье всем, кто производит фитопрепараты и биологически-активные добавки.

К. фарм.н. Азембаев А.А.: У вас есть уже предполагаемые территории?

Соискатель: Да, есть.

Академик НАН, д.х.н., профессор Пралиев К.Д.: Олеся Владимировна, вы исследования провели валериана и пустырника. Вы изучали туркестанские, по – моему, только, да?

Соискатель: Да

Академик НАН, д.х.н., профессор Пралиев К.Д.: Собирали, по-видимому, в Туркестане, на юге Казахстана. Так, да? А другие виды растений применяются в медицинской практике, экстракт пустырника и валерианы и сколько их в готовых лекарственных формах, которые применяют как экстракты других видов этих растений?

Соискатель: У пустырника туркестанского очень широкий ареал произрастания в Казахстане: он произрастает в горах Заилийского Алатау, Киргизский Алатау, Кетмень, Кунгей Алатау, Джунгарский Алатау, т.е. имеет широкий ареал произрастания. По изученным экстрактам из пустырника туркестанского на данный момент экстрактов пустырника туркестанского у нас в Казахстане нет, но у нас есть в Государственной Фармакопее Республики Казахстан - настойка пустырника и в качестве лекарственного растительного сырья там используется фармакопейный вид - пустырник пятилопастный и пустырник сердечный. И наша задача была провести, как раз, импортозамещение, чтобы прокультивировать пустырник туркестанский, чтобы производить его и использовать в качестве лекарственного растительного сырья для любых лекарственных форм. В том числе экстрактов и настоек.

Академик НАН, д.х.н., профессор Пралиев К.Д.: А сколько всего видов растений было описано в литературе?

Соискатель: Род Пустырник включает в себя 24 вида, из них 4 вида произрастает на территории Республики Казахстан. Это пустырник сизый, пустырник серый, пустырник панцеровидный и пустырник туркестанский.

Академик НАН, д.х.н., профессор Пралиев К.Д.: А сколько из этих видов применяется в медицинской практике в качестве экстрактов? Сравнивали ли ваш экстракт с другими видами экстрактов?

Соискатель: Мы сравнивали именно с пустырником пятилопастным. И наша задача была пустырник туркестанский сделать официальным лекарственным растительным сырьем, применяемым в нашей Республике. Пустырник пятилопастный и пустырник сердечный не произрастают на территории Республики Казахстан. Калдыбай Джайлович, спасибо Вам большое за вопросы! С вашего разрешения я отвечу дальше Амир Акановичу.

Академик НАН, д.х.н., профессор Пралиев К.Д.: Да, да извиняюсь. Спасибо!

Соискатель: Четвертый вопрос: технология получения капсул была традиционной: мы использовали влажное гранулирование. После влажного гранулирования - сушка, сухое гранулирование, антифрикционные вещества и обеспыливание фитокапсул. Все технологические схемы получения капсул есть в диссертационной работе, с контрольными критическими точками и с оборудованием. По пятому вопросу - есть ли возможность производить фитокапсулы. В диссертационной работе есть технико-экономическое обоснование фитокапсул, которое предполагает минимальные вложения и максимальные вложения, т.е. минимальные вложения, если мы будем делать реконструкцию цеха, либо будем закупать оборудование, полуавтоматы и соответственно, оно предполагает минимальное вложение средств. Максимальное вложение средств — это будет другая окупаемость, т.е. это будет полностью строительство новой производственной площадки со всем оборудованием, отвечающим требованиям GMP. Окупаемость будет составлять 7 лет. На данный момент мы начали заниматься и выбрали лекарственную форму фитокапсулы, потому что нашим бизнес проектом была утверждена эта форма и технико-экономическим обоснованием была подтверждена целесообразность проекта.

К. ф. н. Азембаев А.А.: То, есть будете выпускать, да?

Соискатель: После проведения всех исследований и после государственной регистрации.

Председательствующий Диссертационного совета: Амир Аканович, болдыныз ба?

К. ф. н. Азембаев А.А.: Спасибо!

Председательствующий Диссертационного совета: Калданай Кожауовна, вопросы?

К. ф. н., Кожанова К.К.: Олеся Владимировна, у меня три вопроса: первый - обоснуйте выбор лекарственной формы в виде капсул? Почему именно взяли в виде капсул, уточните пожалуйста. Второй вопрос у меня - какова цель изучения рисков в вашем случае? И третий вопрос у меня: в 51 слайде вы показывали алгоритм проведения полного цикла производства и там есть обозначение STD-формат. Что вы имели ввиду?

Соискатель: Спасибо большое Вам, Калданай Кожауовна за поставленные вопросы! По первому вопросу - обоснуйте выбор лекарственной формы в виде капсул: нами проведены маркетинговые исследования, которые показали, что в виде капсул выпускаются именно импортные препараты, и наша задача была в рамках Государственной программы провести импортозамещение, именно, в этом секторе. Наши маркетинговые

исследования подтвердили выбор капсул. По второму вопросу: какова цель изучения рисков в нашем случае? На данный момент фармацевтическая система качества в нашей Республике Казахстан — это надлежащие производственные практики и управление рисками. И сейчас без управления рисками, все ИСН, все они основаны на подходе, что рисками нужно управлять. Для управления рисками мы должны их выявить, идентифицировать, провести качественную и количественную оценку и самое главное управлять этими рисками. И все международные стандарты именно основаны на подходе управления рисками. По третьему вопросу – слайд, СТД формат – это общетехнический документ, как раз в рамках требований надлежащих практик GxP. Это регистрационное досье, которое соответствует всем международным требованиям и имеет пять модулей.

Председательствующий Диссертационного совета: Калданай Кожауовна, все вопросы?

К.ф.н., Кожанова К.К.: Спасибо Вам!

Председательствующий Диссертационного совета: Есть, еще вопросы? Задавайте. Гульбарам Омаргазиевна, пожалуйста.

Д.фарм.н. Устенова Г.О.: Олеся Владимировна, скажите пожалуйста, при внедрении элементов GACP у вас были учтены требования к документации, к персоналу, помещениям, где надлежащим образом хранилось, допустим, ваше лекарственное растительное сырье. Сколько было всего разработано проектов нормативных документов по требованиям GACP?

Соискатель: Спасибо Вам за вопросы, Гульбарам Омаргазиевна! При внедрении практик GACP, нами были предусмотрены все принципы этой практики от самого начала - от идентификации растений до их хранения. И наши растения, которые мы ввели в культуру, в интродукцию, пустырник и валериану туркестанские проводили в соответствии со стандартами и операционными процедурами. На данный момент, согласно стандарту GACP – это 15 стандартных операционных процедур, разработанных, согласованных и утвержденных нами, по которым уже проведена интродукция пустырника и валерианы туркестанских.

Д.фарм.н. Устенова Г.О.: Хорошо. Второй вопрос, при проведении доклинических испытаний, вы изучали безопасность и подтверждали специфическую и фармакологическую активность. Этим исследованиям подвергались и субстанция, и лекарственное средство разработанное, да?

Соискатель: Нами были проведены доклинические исследования острой и подострой токсичности экстрактов. Наша фармацевтическая разработка в дальнейшем предполагает полное доклиническое исследование наших капсул

«СЕДОКАПС» в составе вспомогательных и активных веществ, а в дальнейшем - клинические испытания, согласно приказам № 415 и № 744.

Д.фарм.н. Устенова Г.О.: Хорошо. Если субстанция на первом этапе у вас исследовалась, расскажите каким способом производилась деалкоголизация спиртовых экстрактов?

Соискатель: Деалкоголизация проводилась в вакуумном - выпарном аппарате, т.е. мы проводили деалкоголизацию экстрактов и получали густой экстракт: вакуумный - выпарной аппарат.

Д.фарм. н. Устенова Г.О.: Согласно руководства Миронова с последующим разведением?

Соискатель: С последующим разведением: один к десяти, один к пятнадцати, один к двадцати.

Д. фарм.н. Устенова Г.О.: Хорошо. Спасибо!

Председательствующий Диссертационного совета: Следующий вопрос, пожалуйста.

PhD доктор, Оразбеков Е.К.: В фитохимическом анализе вы проводили сравнительный аспект с другими видами валерианы? Как вы проводили идентификацию исследуемых растений, которые вы выносите на защиту? Я заметил в диссертации в приложение Н, что идентификацию проводили специалисты Института Ботаники. Проводили ли они идентификацию культивируемого вида вашего растения. Следующий вопрос.

Соискатель: Секундочку.

PhD доктор, Оразбеков Е.К.: В диссертации на странице 51 я заметил, что вы кипятили экстракт, но в конце диссертации я заметил, что оптимальным экстрагентом вы озвучиваете этанол, спиртовой экстракт 70 %. Для получения экстракта вы кипятили и пропустили через ВЭЖХ и определили, что основное вещество ацетоксивалереновая кислота превышает в 3 раза, чем в обычном лекарственном сырье, фармакопейном. Все три полученных экстракта 70 % спиртом вы проводили эти же анализы или не проводили?

Соискатель: Мы провели сравнительный фитохимический анализ валерианы туркестанской и валерианы лекарственной культивируемые в Польше на Западе Польше, в городе Вола, на востоке Польше в Люблине, коммерчески купленный образец «Флокс» и нашей валерианы туркестанской, и в результате сравнительного анализа четырех видов валериан было установлено: что в валериане туркестанской содержание валериановых кислот и их производных не уступает валериане официальной, а содержание ацетоксивалереновой кислоты в 3 раза превышает, чем в валериане

лекарственной. Идентификацию растений, мы делали экспедицию, вместе со специалистами Института Ботаники и Фитоинтродукции, где согласно определителю растений были установлены, именно, валериана туркестанская и пустырник туркестанский, были зафиксированы по GPS (Global Positioning System) точки долготы и широты, где была собрана валериана туркестанская. В дальнейшем, растения были сделаны в виде гербарий, для дальнейшего проведения идентификации, и получены справки с Института Ботаники и Фитоинтродукции. Третий вопрос: для получения валерианы, которая превышала в три раза. Мы использовали фитохимический анализ валерианы туркестанской, проводилась не высокоэффективной жидкостной хроматографией, а проводилась газовой хроматографией с ультрамасс-спектром, которая позволила установить качественные и количественные характеристики. Для извлечения, служило, именно лекарственное растение - валериана туркестанская и все остальные три вида валерианы, которые я перечислила. Культивируемые - два вида и коммерческий, купленный образец. Соответственно, по четвертому вопросу - получение экстракта 70 % могли бы вы четвертый вопрос еще раз, извините повторить?

PhD доктор, Оразбеков Е.К.: Проверяли ли вы качество этих экстрактов, полученных на 70 % спирте?

Соискатель: У нас есть спецификация качества и были проведены все испытания в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи, т.е. мы проводили идентификацию наших экстрактов, мы проводили тонкослойную хроматографию, качественные реакции, количественное определение, содержание этанола, т.е. мы делали испытания по спецификации качества. Наша задача фитохимических исследований в сравнительном аспекте валерианы было подтвердить, что валериана туркестанская не уступает валериане официальной и расширить номенклатуру использования фармакопейных видов. Это была наша основная задача.

Председательствующий Диссертационного совета: Еркебулан, удовлетворены?

PhD доктор, Оразбеков Е.К.: Да.

Председательствующий Диссертационного совета: Так, еще есть вопросы, члены Диссертационного совета?

Члены Диссертационного совета: Достаточно.

Председательствующий Диссертационного совета: А у присутствующих?

Присутствующие: Достаточно.

Председательствующий Диссертационного совета: Достаточно, я думаю. У нас нет вопросов. Дальше тогда выступаем. Слово предоставляется официальному рецензенту доктору фармацевтических наук, профессору Махатову Бауыржан Калжановичу.

Официальный рецензент Махатов Б.К. д.фарм.н., профессор: Добрый день, уважаемые коллеги! Разрешите огласить рецензию на диссертационную работу Серухамедовой Ольги Владимировны на тему «Методологические аспекты получения экстрактов валерианы туркестанской (*Valeriana turkestanica* Sumn.), пустырника туркестанского (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kuprian) и разработка лекарственных форм на их основе», представленную на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства».

Актуальность темы исследования

Развитие фармацевтической промышленности и обеспечение населения качественными, эффективными и безопасными лекарственными средствами отечественного производства является одной из приоритетных и стратегически важной задачей для государства, которая направлена на обеспечение национальной безопасности страны. Государством выработаны стратегические планы и важные меры для развития здравоохранения и фармацевтической отрасли, к числу которых относятся: Послание Президента Республики Казахстан Н.А. Назарбаева народу Казахстана от 17 января 2014 г. «Казахстанский путь – 2050: Единая цель, единые интересы, единое будущее». Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2019 годы, Национальная политика лекарственного обеспечения. Стратегический план Министерства здравоохранения Республики Казахстан на 2017-2021 гг. включает основные направления модернизации фармацевтической отрасли, направленные на обеспечение качества, безопасности и эффективности лекарственных средств, доступности и рационального использования лекарственных препаратов, развитие отечественной фармацевтической промышленности.

Необходимо отметить, что фармацевтический рынок Казахстана на сегодняшний день является импортозависимым. Фармацевтические субстанции для производства лекарственных средств закупаются за границей, что делает производственную деятельность зависимой от этих государств. Для обеспечения конкурентоспособности и ориентирования на внешние рынки становится приоритетным расширение ассортимента выпускаемых лекарственных средств за счет создания оригинальных лекарственных препаратов на основе собственных субстанций и их внедрение в промышленное производство.

Одним из путей решения импортозамещения является полномасштабное, комплексное изучение и стандартизация лекарственных видов растений отечественной флоры, что позволит создать собственные фармацевтические субстанции.

Учитывая разнообразие флоры Казахстана, которая отличается большим количеством эндемиков, а так же присутствием географически приуроченных популяций фармакопейных растений, системное изучение пустырника туркестанского и валерианы туркестанской, их стандартизация и внедрение в официальную медицину с целью создания новых лекарственных средств отечественного производства является актуальным.

Диссертационная работа выполнена в рамках государственного направления по развитию фармацевтической промышленности, снижению импортозависимости и выхода на внешние рынки отечественных производителей.

Научные результаты в рамках требований к диссертациям

Диссертация изложена в научном стиле и состоит из введения, литературного обзора и следующих разделов: материалы и методы исследования, собственные исследования, выводов, заключения и практических рекомендаций.

Во введении показаны актуальность и новизна темы, приведены цель, объекты исследования, задачи, отражены положения, выносимые на защиту и практическая значимость исследований.

В главе номер один «Характеристика пустырника туркестанского и валерианы туркестанской, как перспективных источников отечественных седативных лекарственных препаратов» проведен анализ номенклатуры данной группы и перспективы создания лекарственных препаратов растительного происхождения в Республике Казахстан. Литературный обзор пустырника туркестанского и валерианы туркестанской включает исторические аспекты и этнофармакологические особенности применения; филогенетическую и ботаническую характеристику, ареал и фитоценоотические особенности произрастания, биологически активные вещества, фармакологические свойства и направления применения в медицине, виды флоры Казахстана изучаемых растений. Автором обосновано, что валериана туркестанская и пустырник туркестанский представляют научный и практический интерес для получения отечественных фитопрепаратов с целью импортозамещения.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» докторантом описаны объекты исследования, материалы, вспомогательные вещества, методы и методики, соответствующие требованиям Государственной Фармакопеи Республики Казахстан, Европейской Фармакопеи, и других нормативных документов, принятых на территории Республики Казахстан. Все использованные современные методики валидированы, показывают глубину проведенных исследований и доказывают обоснованность научных выводов.

В главе номер три «Аспекты культивирования и сбора сырья пустырника туркестанского и валерианы туркестанской, в соответствии с требованиями GACP», автором на основании созданной методологии культивирования и сбора лекарственного растительного сырья в соответствии с принципами «Надлежащая практика культивирования и сбора

исходного сырья растительного происхождения» (GACP) разработана и внедрена на предприятии ТОО «ФитОлеум» надлежащая технология культивирования пустырника туркестанского и валерианы туркестанской. Докторантом установлено, что количественный состав БАВ сопоставим в сравниваемых видах растений, количественное содержание БАВ культивируемых пустырника туркестанского и валерианы туркестанской за исследуемый период не уступает дикорастущим видам и находится в пределах регламентируемых норм.

В главе номер четыре «Разработка критериев стандартизации и фармако-технологических параметров сырья пустырника туркестанского и валерианы туркестанской» автором проведены полномасштабные фармакогностические и фармако-технологические исследования сырья, представлена сравнительная характеристика изучаемых видов растений с фармакопейными видами, установлены параметры качества, осуществлена стандартизация и разработаны нормативные документы. В результате фитохимических исследований сырья травы пустырника туркестанского идентифицировано 16 соединений и впервые обнаружены лавандулифолизид, вербаскозид, 3-О-кемпферол рутинозид. Впервые проведена государственная регистрация лекарственного растительного сырья «Пустырника туркестанского трава».

Результаты впервые проведенного сравнительного фитохимического анализа подземных частей валерианы туркестанской с валерианой лекарственной, показали, что содержание биологически активных веществ (валереновой кислоты и ее производных) в валериане туркестанской соответствует требованиям фармакопей, а содержание ацетоксивалереновой кислоты в валериане туркестанской превышает в три раза показатели валерианы лекарственной.

В главе номер пять «Технология получения, разработка методологии и стандартизация экстрактов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской» докторантом представлены собственные разработки методологий: обеспечение качества при производстве растительных лекарственных средств, фармацевтической разработки лекарственного средства растительного происхождения, оптимальные технологии получения экстракта пустырника туркестанского и валерианы туркестанской. Успешный перенос производства экстрактов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской с лабораторной модели на опытно-промышленную, их стандартизация подтверждены валидационными исследованиями. Полученные данные по исследованию острой и подострой токсичности экстрактов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской подтвердили перспективность проведения дальнейших исследований по изучению фармакологической активности данных экстрактов и с последующей разработкой на их основе безопасных седативных средств.

В шестой главе «Фармацевтическая разработка и технико-экономическое обоснование капсул под условным названием «СЕДОКАПС», автором проведен анализ фармацевтического рынка в сегменте лекарственных средств седативного действия на основе пустырника и

валерианы на Казахстанском рынке, который подтвердил целесообразность фармацевтической разработки. При разработке капсул докторант руководствовалась международной концепцией обеспечения качества лекарственных средств Quality by Design, основываясь на руководствах ICH. Автором разработан состав, оптимальная технология получения и стандартизация капсул под условным названием «СЕДОКАПС». Экспертное заключение по изучению специфической фармакологической активности капсул «СЕДОКАПС», специалистами фармакологами Национального фармацевтического университета (г. Харьков, Украина) подтвердило рациональность состава и седативный профиль разрабатываемого потенциального лекарственного средства. Комплекс исследований по созданию и внедрению нового лекарственного средства в промышленные масштабы показал экономическую целесообразность и окупаемость проекта в течение трех лет. Воспроизводимость технологии и методик контроля качества подтверждены на фармацевтическом заводе ПАО «ХФЗ «Красная звезда» (Харьков, Украина). На основании проведенных исследований докторантом разработана авторская методология производства полного цикла для производителей лекарственных препаратов из растительного сырья в рамках надлежащих практик GXP.

Степень обоснованности и достоверности результатов, выводов и заключения, сформулированных в диссертации

Результаты диссертационной работы получены в рамках современных инструментальных и научных методов исследований, имеют высокую степень обоснованности и достоверности, которые подтверждены валидационными исследованиями и статистическими результатами. Разработанные методологии культивирования и сбора, технология получения экстрактов, методология производства полного цикла в рамках требований GXP успешно внедрены на отечественном предприятии ТОО «ФитОлеум» и апробированы на фармацевтическом заводе ПАО «ХФЗ «Красная звезда» (Харьков, Украина). Все поставленные задачи автором решены, цель достигнута, выводы и заключения аргументированы и подтверждены результатами и практическими внедрениями.

Степень новизны каждого научного результата, выводов и заключения, сформулированных в диссертации

Докторантом впервые проведен фармакогностический анализ и стандартизация сырья травы пустырника туркестанского, корневищ с корнями валерианы туркестанской. В рамках фитохимических исследований сырья травы пустырника туркестанского выявлены и идентифицированы 16 соединений. Из них впервые обнаружены лавандулифолизид, вербаскозид, 3-О-кемпферол рутинозид.

Результаты впервые проведенного сравнительного фитохимического анализа подземных частей валерианы туркестанской с валерианой лекарственной, показали, что содержание биологически активных веществ (валереновой кислоты и ее производных) в валериане туркестанской соответствует требованиям фармакопей, а содержание ацетокси валереновой

кислоты в валериане туркестанской превышает в три раза показатели валерианы лекарственной.

Впервые разработан оптимальный состав технологии получения экстрактов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской фармакопейного качества для применения в качестве субстанций и лекарственной формы. Новизна подтверждена патентом на полезную модель № 1763 «Способ получения экстракта жидкого из пустырника туркестанского», зарегистрированным в Государственном реестре полезных моделей Республики Казахстан от 04.10.2016 года.

Впервые проведена фармацевтическая разработка лекарственного средства седативного действия под условным названием «СЕДОКАПС» на основе экстрактов пустырника туркестанского, валерианы туркестанской, зизифоры Бунге. Новизна подтверждена заявкой на изобретение №2017/0363.1 от 28.04.2017 года «Лекарственный препарат, обладающий седативным действием».

На основе концепции надлежащих практик GXP впервые разработана методология полного цикла производства от заготовки сырья пустырника туркестанского и валерианы туркестанской до выпуска готового лекарственного средства.

Исходя из вышесказанного, можно сделать заключение о высокой степени новизны каждого научного результата, сделанных автором выводов и заключения, сформулированных в данной диссертации.

Оценка внутреннего единства полученных результатов

Диссертационное исследование Сермухамедовой О.В. имеет логическое внутреннее единство, разделы и положения диссертации взаимосвязаны, научные положения, полученные результаты соответствуют поставленной цели и задачам работы. Материал изложен грамотно, на достаточно высоком научном уровне, внутреннее единство работы подтверждено методологией полного цикла производства от заготовки сырья пустырника туркестанского и валерианы туркестанской до выпуска готового лекарственного средства в рамках надлежащих практик GxP.

Направленность полученных результатов на решение соответствующей актуальной проблемы

Результаты диссертационного исследования направлены на решение актуальной проблемы развития фармацевтической промышленности и обеспечения населения качественными, эффективными и безопасными лекарственными средствами отечественного производства в рамках стратегии государства и реализации государственных программ, Национальной политики лекарственного обеспечения и Стратегического плана Министерства здравоохранения Республики Казахстан на 2017-2021 гг.

На основании проведенных полномасштабных исследований изучаемых объектов, диссертантом разработана и внедрена методология полного цикла - от культивирования сырья, получения фитосубстанций до создания лекарственного средства на отечественном фармацевтическом предприятии в рамках надлежащих практик GxP. Проведена государственная регистрация

лекарственного растительного сырья «Пустырника туркестанского трава», (регистрационное удостоверение РК-ЛС-5№022301). Результаты фармакогностического исследования валерианы туркестанской расширили номенклатуру фармакопейных видов валерианы путем включения валерианы туркестанской, как официальной. Результаты фармацевтической разработки лекарственного средства седативного действия «СЕДОКАПС» апробированы на фармацевтическом заводе ПАО «ХФЗ «Красная звезда» (Харьков, Украина). Техничко-экономическое обоснование, внедрение производства полного цикла на отечественном фармацевтическом предприятии ТОО «ФитОлеум» показало целесообразность проекта и его окупаемость в течение трех лет.

В результате последовательного решения поставленных задач автором достигнута цель диссертационного исследования и представлены решения актуальной проблемы импортозамещения.

Подтверждение опубликования основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации

Основные положения, результаты, выводы и заключения подтверждены научными работами в изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан – 11, в журналах, входящих в базу данных Scopus, Web of Science, – 3, в зарубежных журналах – 5, в материалах международных конференций – 8, в материалах зарубежных конференций – 3, патентом на изобретение полезной модели – 1, заявкой на патент на изобретение – 1. Всего по результатам исследований опубликовано 32 научные работы.

Недостатки по содержанию и оформлению диссертации

Диссертационная работа Сермухамедовой О.В. выполнена на профессиональном научно-методическом уровне, характеризуется как законченный труд с высокой актуальностью, научной новизной, теоретической и практической значимостью. Полученные в ходе исследования результаты направлены на достижение цели и решение поставленных задач.

Тем не менее, имеются некоторые замечания по оформлению диссертации, а также вопросы уточняющего характера к диссертанту:

- встречаются по тексту опечатки, например на страницах 8, 14, 15, 23, 53, 119, 126;

- в разделе «Обозначения и сокращения» рекомендуется включить расшифровку аббревиатур: РНА, FMEA, НАССР, GVP, GDP, которые представлены на странице 123, рисунок 63 - «Методология производства полного цикла для производителей лекарственных препаратов из растительного сырья в рамках надлежащих практик GxP»;

- проводились ли при культивировании пустырника туркестанского и валерианы туркестанской расчеты потребности семян в промышленных объемах?

- какова необходимость внедрения GACP в Республике Казахстан?

Вышеуказанные замечания по оформлению диссертации и возникшие вопросы в ходе рецензирования диссертационной работы не носят

принципиального характера и не снижают значения выполненных научных исследований и ее практическую значимость.

Заключение: Диссертационная работа PhD докторанта Сермухамедовой Ольги Владимировны на тему: «Методологические аспекты получения экстрактов валерианы туркестанской (*Valeriana turkestanica* Sumn.), пустырника туркестанского (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kuprian) и разработка лекарственных форм на их основе», представленная на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства», представляет собой квалифицированный и законченный научный труд. По актуальности, достигнутой поставленной цели, последовательно решенным задачам, выполненному объему экспериментальной части исследования, научной новизне, практической значимости и полученным результатам, научная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени PhD по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства». По результатам рецензирования, считаю, что автор Сермухамедова Ольга Владимировна заслуживает присуждения ученой степени доктора философии (PhD). Благодарю за внимание!

Председатель Диссертационного совета: Спасибо Бауыржан Калжанович, за подробный анализ диссертационной работы! Далее, слово предоставляется для ответа диссертанту. Ольга Владимировна, пожалуйста – 2 минуты.

Соискатель: Уважаемый Бауыржан Калжанович, спасибо Вам большое за рецензирование. По Вашим замечаниям, по опечаткам на страницах 8, 14, 15, 23, 53, 119, 126 - исправлены все опечатки. В разделе обозначения и сокращения включены и расшифрованы аббревиатуры: РНА, FMEA, НАССР, GVP, GDP, которые представлены на странице сто двадцать три, рисунок шестьдесят три.

Вопросы:

- Проводились ли при культивировании пустырника туркестанского и валерианы туркестанской расчеты потребности семян в промышленных объемах?

Да, нами были проведены расчеты семян в промышленных объемах, которые составляют семь-восемь килограмм на один гектар.

- Какова необходимость внедрения GACP в Республике Казахстан?

Необходимость внедрения GACP является главной составляющей для производителей выпускающих лекарственные растительные препараты для обеспечения и выпуска качественных, эффективных и безопасных лекарственных средств. По состоянию на сегодняшний момент, в феврале уже утвержден стандарт GACP «Надлежащая практика культивирования, сбора и хранения» в Евразийском Союзе, который вступит в силу с первого августа 2018 года. Согласно, нашего приказа №392, приложение 7 для

производителей лекарственных препаратов из растительного сырья обязаны закупать свои субстанции только у производителей, имеющих стандарт GACP. В своей диссертации мы руководствовались всеми требованиями и (ВОЗ) Всемирной Организации Здравоохранения и Европейского Союза. Еще раз хочу Вас поблагодарить за рецензирование нашей работы, нашей диссертационной работы.

Председательствующий Диссертационного совета: Следующее слово предоставляется второму официальному рецензенту Рахметовой Айгуль Акимгалиевне, к.фарм.н., ведущий эксперт Департамента специализированной экспертизы лекарственных средств РГП на ПХВ «Национального центра экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники», МЗ РК. Второму рецензенту можно и основные моменты и заключение.

Официальный рецензент, к.фарм.н. Рахметова А.А.: Глубокоуважаемый Председатель Диссертационного совета коллеги, присутствующие. Добрый день! О том что, диссертация Ольги Владимировны актуальна, не вызывает сомнения.

Сегодня, присутствуют наши ветераны, которые могу подтвердить, что в советское время, потребность нашего населения была удовлетворена всего лишь 3% выпускаемой фармацевтической промышленности нашими препаратами. На сегодня, фармацевтический рынок Республики Казахстан является одним из наиболее динамично развивающихся лекарственных рынков на постсоветском пространстве. Этому способствует не только внимание Главы Государства нашей страны и правительства, этому способствует и реализация Государственной программы индустриально-инновационного развития Республики Казахстан на 2015-2019 годы, Государственная программа Денсаулық на 2016-2019 годы. Именно реализация этих программ позволит оптимизировать национальную политику лекарственного обеспечения, повысить качество и доступность лекарственной помощи населения нашей страны, тем не менее главной особенностью Казахстанской фармацевтической отрасли, является её высокая импортозависимость, прослеживается осязаемый дисбаланс между покупательской потребностью и реальной платёжеспособностью населения, приобретения дорогостоящих импортных лекарственных средств. Современная система государственного регулирования фармацевтического сектора направлена на создание привлекательности отечественного фармрынка в условиях происходящих интеграционных процессов. Внедрение в медицину отечественных препаратов, в том числе растительного происхождения, будет способствовать созданию условий для импортозамещения фармацевтической продукции. В этом контексте можно предположить, что перспективными источниками получения новых лекарственных средств, являются пустырник туркестанский семейства *Lamiaceae*, валерьяны туркестанской семейства *Valerianaceae*,

произрастающих в Казахстане, имеющих достаточную сырьевую базу и широко используемых в народной медицине. Учитывая, что одной из главных задач государства фармацевтической отрасли остаётся достижение 50% обеспечения внутреннего рынка фармацевтическими препаратами отечественного производства и создание условий для импорта замещения фармацевтической продукции на базе современных технологий в соответствии с международными стандартами GMP, диссертационные исследования Сермухамедовой Ольги Владимировны являются не только актуальными, но и своевременными, поскольку посвящены внедрению производства полного цикла, начиная с культивирования вышеуказанных растений, получению фитосубстанций в виде экстрактов и разработке готовой лекарственной формы «СЕДОКАПС», капсулы в соответствии с требованиями Международных Надлежащих практик GACP и GMP. То, что касается структуры, она действительно, моим предварительным оратором полностью освящена. Позвольте только остановиться теперь на заключении и некоторых выявленных ошибках: недостатки по содержанию оформления, ну я просто как бывший главный редактор специализированного издания заметила несколько больше опечаток технических, несколько стилистических ошибок, но они абсолютно не умаляют достоинства вашей работы. Единственно ещё у меня есть пожелания к Вам в подразделе 5.8. исследования острой токсичности, подострой токсичности экстрактов и сырья пустырника туркестанского и валерианы туркестанской, целесообразно всё-таки сослаться на международный стандарт GLP.

Заключение: Диссертационная работа Сермухамедовой Ольги Владимировны по теме: «Методологические аспекты получения экстрактов валерианы туркестанской и пустырника туркестанского, и разработка лекарственных форм на их основе» является квалифицированным, завершённым научным трудом, выполненным на высоком уровне. Культивирование *Leonurus turkestanicus* и *Valeriana turkestanica*, внедрение в практическую фармацию новых видов отечественного сырья, травы пустырника туркестанского и корневищ с корнями валерианы туркестанской, создание фитосубстанций и на их основе препарата СЕДОКАПС капсулы, вносит значительный вклад в развитие фармацевтической индустрии Республики Казахстан.

Диссертационная работа по актуальности, степени обоснованности научных положений, объёма выполненных работ, научной новизне, практической значимости, полностью отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора философии PhD по специальности 6D074800 – «Технологии фармацевтического производства». А её автор, Сермухамедова Ольга Владимировна заслуживает присуждения учёной степени Доктора философии (PhD).

И вот небольшая ремарка, вот было много вопросов относительно, как вот идентифицирует. Я настолько удовлетворение получила от изучения вашей диссертации, я её перечитала дважды. Я хочу ответить на некоторые вопросы, действительно идентифицировали и макроскопия, и микроскопия и

фитохимический анализ были проведены в сравнении с официальными видами. Что касается количественного содержания, там действительно просто видимо, Ольга Владимировна растерялась, количественное содержание всех биологически активных веществ приведены, причём в сравнении с официальными видами, и там было отмечено что, в пустырнике туркестанском сопоставимо количественное содержание биологически активных веществ, а в валериане туркестанской по некоторым позициям превышает в 3 раза. И меня очень порадовало, что работа выполнена на таком уровне: что произведены анализы на ВЭЖХ, в общем то, это очень даже положительный момент. Высоко методический. И ещё, что меня порадовало, да действительно, пустырник туркестанский, валериана туркестанская, были ещё работы, которые Хамит Хаматович, когда-то Ректор Ташкентского университета и его ученики изучали, тем не менее ни один диссертант не довёл до логического конца. У Ольги Владимировны и АНД разработано, и получено Регистрационное удостоверение на сырьё, и разработана лекарственная форма, т.е. эта работа настолько масштабная, что здесь выполнена работа и по фармакогнозии, и по фармацевтической химии, по технологии и плюс ещё по агропромышленному сектору, и плюс ещё маркетинговое изучение, где Вы отметили что рентабельность от внедрения капсул СЕДОКАПС, будет 32% составлять. Спасибо за внимание!

Председательствующий Диссертационного совета: Спасибо! Слово предоставляется диссертанту.

Соискатель: Уважаемая Айгуль Акимгалиевна! Спасибо Вам большое за рецензирование работы, за Вашу рецензию, спасибо Вам большое за замечания. Нами исправлены все опечатки на страницах 7, 8, 14, 23, 24, 46, 53, 73, 119, 125. Абсолютно с Вами согласна, что в подразделе 5.8. целесообразно ссылаться на Международный стандарт GLP и ICH. Мы руководствовались Приказом № 415, который гармонизирован с этими стандартами, в дальнейших работах будут даны ссылки на эти международные стандарты. Ещё раз Вас очень хочу Вас поблагодарить за Вашу рецензию.

Председательствующий Диссертационного совета: Айгуль Акимгалиевна, вы удовлетворены?

Официальный рецензент, к.фарм.н. Рахметова А.А.: Да.

Председательствующий Диссертационного совета: Слово предоставляется научному консультанту Сакиповой Зуриядде Бектемировне, доктору фармацевтических наук, профессору, декану школы фармации.

Д.фарм.н., профессор, декан Школы фармации КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Сакипова З. Б.:

Уважаемый Председатель, уважаемые члены Диссертационного совета, дорогие коллеги! Перед Вами сегодня наша ученица, наша коллега. Она представила результаты своих долгих лет работ, и Вы все имели возможность оценить по достоинству эту работу. Но мне как руководителю, хотелось сказать только, о личности Ольги Владимировны. Я её знаю более 25 лет, ещё в бакалавриате, тогда так называлась специальность. Ольга Владимировна проявляла себя как ищущий студент, она всегда занималась научно-исследовательской работой, и в то время, я хорошо помню, как Рахим Дильбарханович и Асхат Гюлямкадырович с ней выполняли научно-исследовательскую работу и результаты были через несколько лет внедрены в практику и до сих пор эти продукты хорошо маркетируются и приносят достаточную прибыль той компании, в которой работает Олеся Владимировна.

Она не остановилась на этом, она дальше пошла в магистратуру и для неё очень важный вопрос был выучить английский язык, потому что нужно было поступить именно, со знанием английского языка. За два года она выучила английский язык, закончила магистратуру. Результатами её работы мы до сих пор пользуемся в образовательном процессе, для практических работников, именно работающих в промышленной фармации, в секторе. Методическая рекомендация - как настольная книга, именно для производства лекарственных препаратов и навыков GMP.

Далее она поступает в докторантуру, было интересно с ней работать, в том плане, что пришла она к нам уже со своим объектом исследования. При этом очень сложно было, так как не один объект, а два: пустырник и валериана. И пришла она с целью, что она должна производить и закончить полный цикл производства. Хорошо, мы с Евгением Владимировичем приняли её. Она выполнила работу. Я считаю, что сегодня Вы видели результаты и хотелось бы сказать, только о таких характеристиках, которые характеризуют её на сегодняшний день, как товарища, как студента, как руководителя, организатора и молодого учёного. Ей присуще способность к творческому мышлению, она хорошо и легко анализирует объёмы больших информационных, она очень устойчива в достижении своих целей, она трудолюбива, в ней присутствует инициатива, она стремится всегда повышать свою квалификацию. За время учёбы в магистратуре и докторантуре, она прошла более сорока повышений квалификаций, она освоила все надлежащие практики, она прекрасно занимается рисками и сегодня на нашем рынке, наверное, она один из экспертов, именно, по рискам в промышленности и в производстве лекарственных средств. В этом Вы убедились, когда она выступала. И хочу отметить, что она прекрасный педагог. На протяжении семнадцати лет, она является руководителем производственной практики, и студенты очень любят посещать предприятие, когда их сопровождает Олеся Владимировна. У нас выполняются дипломные проекты под её руководством, она читает курсы повышения квалификации на нашем факультете, и действительно она хороший товарищ, хороший педагог.

И в заключении, я хочу оставить немного информации для Вас, Евгений Владимирович. Я хочу только сказать, что мне как руководителю, хотелось бы только попросить, Вас уважаемые Председатель Диссертационного совета, уважаемые члены Диссертационного совета оценить работу по достоинству. Я считаю, что Ольга Владимировна, созрела, как молодой учёный, и она пополнит ряды молодых учёных нашей Республики и результатами её работы мы увидим и будем наслаждаться. Спасибо большое!

Председательствующий Диссертационного совета: Следующее слово предоставляется зарубежному научному консультанту Академику Академии наук высшего образования Украины, заслуженному профессору НФаУ, д.фарм.н., заведующему кафедрой промышленной технологии НФаУ Гладух Евгению Владимировичу.

Академик Академии наук, заслуженный профессор НФаУ, Гладух Е.В.: Спасибо большое! Добрый день, глубокоуважаемый Председатель Диссертационного совета, глубокоуважаемые члены Диссертационного совета, присутствующие, уважаемый диссертант!

В первую очередь хочу поблагодарить руководство медицинского университета, и руководство Диссертационного совета, лично вас Убайдилла Махамбетович, за возможность присутствовать на заседании Диссертационного совета. Для меня это очень большая и честь, и очень большая ответственность. Спасибо Вам большое, очень рад вновь побывать в Алматы, в родном для меня уже университете!

Ну и несколько слов о диссертанте. С Олесей Владимировной мы познакомились в то время, когда она была в магистратуре, и думаю, что это было правильное решение с ее стороны и со стороны уважаемой Зуриядды Бектемировны, и со стороны руководства фармацевтического факультета - продолжение научных исследований и поступления в докторантуру. Результаты мы видим сегодня. В самом начале планирования темы и выбора объекта, скажу вам честно, я был не очень оптимистичен, и вы сейчас поймете почему. Потому что технологи, фармакогносты, фитохимики знают, что такое производство и исследование фитосырья с полным циклом от культивирования до готового лекарственного средства. С одной стороны, это долго, это сложно, а финансово, будем честно говорить не дешево. И иногда это даже опасно, потому что, проведя несколько лет работы можно не увидеть препарата. Вы все знаете прекрасно, что со времен Советского Союза детей купали в череде. Сколько ее исследовали - ни сырья, ни препарата - нет. Потому что с точки зрения - опасности могут быть. Поэтому то, что сегодня прозвучало — это результат. Ольга Владимировна очень хорошо проработала на разработке полного цикла от культивирования до ГЛС на основе, именно управления и минимизации рисков. Вот это и дало те результаты, которые позволили на сегодня иметь препарат в виде капсул, то, что и требует сегодня Евросоюз по фармацевтической разработке новых лекарственных средств.

По актуальности темы, скажу два слова: о работе - понятно, не имею права говорить. Тема достаточно актуальна, с точки зрения той проблемы, которая у вас в Казахстане и у нас в Украине — это импортозамещение. Традиционно, наши рынки были зависимы, не знаю честно, не смотрел какой у вас процент, у нас - 73 %, 30% - отечественных. Хотя мы считаем, что фармпромышленность у нас очень развита, но за последние пять лет мы продвинулись всего на 3%. Очень сложно, очень долго вводить даже те же дженерики в производство. Тот путь, который сегодня мы услышали на защитном совете, это отечественное сырье, это ресурсы флоры Казахстана, которые могут позволить расширить, вот это приоритетное направление фармацевтических исследований и номенклатуру отечественных препаратов, опять же повторю за счёт фитохимического производства.

Что еще значит, то, что, талантливый исследователь? Молодой — это когда первый курс. Это - молодые. А это талантливый, грамотный, перспективный исследователь, который проработав в фармации энное количество лет, мог сегодня достойно представить, на мою точку зрения данную работу. Вот сегодня, очень интересные вопросы были. Уважаемый Амир Аканович, спрашивал сегодня по поводу масштабирования. Я Вам расскажу один пример: при апробации технологии капсул в Харькове, я был приятно удивлён, как Олеся Владимировна профессионально, компетентно в структуре чужого предприятия, в чужом коллективе с такими тонкостями знания технологического процесса, провела апробацию и наработку. Я до сих пор своим преподавателям на кафедре и студентам ставлю в пример умение профессионально находить общий язык с сотрудниками промышленного предприятия. Это характеризует, как ее компетентность, так и как руководителя фармацевтического предприятия. Ещё хочу сказать, в заключении, о ее способности выстраивать логические связи сложных технологических процессов, что сегодня и вылилось в эти алгоритмы. Очень долго обсуждали, потому что очень много вопросов. Вот, пожалуйста, не даром стоит этот слайд (алгоритм производства полного цикла в рамках требований надлежащих практик GxP). Это алгоритм методологии последовательных схем. Переоценить и недооценить его просто нельзя. Должны сказать честно, это для будущего, это перспектива. Берём алгоритм, разрабатываем новые препараты, не важно пустырник это или валериана, и не только я Вам скажу по фитохимическим препаратам, а и для других лекарственных средств и так далее.

В заключении, хочу пожелать Ольге Владимировне не останавливаться, довести препарат до промышленного выпуска и в следующий раз по приезду в Алматы, чтобы я в аптеках его уже увидел. Единственное, что я могу попросить, уважаемых членов учёного совета положительно оценить данную работу. Спасибо за внимание!

Председательствующий Диссертационного совета: Отзыв положительный, спасибо Вам! Для зачитывания отзыва зарубежного третьего консультанта, слово предоставляется секретарю Бошкаевой Асыл Кенесовне.

Ученый секретарь Диссертационного совета Бошкаева А.К.: Уважаемые члены Диссертационного совета, мы получили положительный отзыв зарубежного консультанта Krystyna Skalicka-Wozniak. Позвольте зачитать заключительную часть этого отзыва.

Основная идея представленной диссертации - это фармакогностическое исследование фармакогностических растений *Leonurus turkestanicus* и *Valeriana turkestanica* и изучение антиоксидантных и антимикробных свойств.

Горы Казахстана характеризуются разновидностями большого количества эндемических видов. Ольга Сермухамедова вложила много усилий для систематизации, знания в отношении фитохимии и биоактивности двух растений валерианы *turkestanica* и пустырника *turkestanicus* Казахстана. Представленные результаты являются подходом к стандартизации растений, широкораспространенных во флоре Казахстана. Это позволяет развернуть диапазон источников новых растительных средств, в рамках реализации государственной программы, важности замены и включения новых видов в Национальную фармакопею.

По моему мнению, содержание представленной PhD диссертации очень важно и ценно для развития растительной индустрии в Казахстане.

С уважением, заведующая кафедрой фармакогнозии и отдела по изучению лекарственных растений медицинского университета Люблина, Krystyna Skalicka-Wozniak. Спасибо за внимание!

Председательствующий Диссертационного совета: Таким образом, все отзывы положительные. Есть ли вопросы к научным консультантам, у Вас, члены Диссертационного совета. Если нет, тогда какие будут предложения в отношении отзывов? Поступило предложение, все отзывы приобщить к материалам диссертационного дела соискателя. Да. Предложение принимается. Переходим к обсуждению диссертационной работы. Пожалуйста, слово предоставляется академику, Рахимову Кайролле Дюсенбаевичу.

Академик НАН РК, д.м.н., профессор Рахимов К.Д.: Уважаемые коллеги, уважаемый ученый Совет, члены ученого Совета, гости нашей защиты, сегодня мы заслушали очень интересную, хорошую работу, касаемую фармации. Естественно, все старое забытое – это новое. В свое время, в нашей молодости, еще раньше, эти все препараты были, конечно, изучены, но технология была она соответственна тем годам. В настоящее время, Вы сами знаете, технология бурно развивается. Перед Вами вот алгоритм производства, здесь все указано, как наша соискательница, Ольга Владимировна, работала, от культивирования до производства лекарственных средств. Поэтому, сейчас Ольга Владимировна нам представила работу, я полностью поддерживаю, тем более - капсулы, тем более - седативное средство. Раз седативное средство, уважаемые коллеги, то задействована центральная нервная система – это не игрушка, это препарат.

Почему я первый задал вопрос, препарат выходит, как биологически активная добавка или лекарственное средство? Она сказала, что еще будет разрабатываться, еще будут дополняться научными исследованиями, в том числе и доклиническими исследованиями. Да, правильно. Без этого выпускать седативные средства нельзя. Мы говорим, что по сравнению с синтетическими препаратами, растительные препараты малотоксичны, побочных действий нет. Но они тоже сильные побочные действия играют. Видите, каким образом, так что, вот это все Ольга Владимировна прекрасно понимает и мои вопросы на которые, она сразу ответила: да, мы будем продолжать это исследование. Молодцом. Я поддерживаю ее в этом отношении. И не зря я тогда задал вопрос по зизифоре Бунге. Она сама рассказала, что очень давно изучается. Институт Кардиологии исследовал на более ста больных, они рекомендовали, да, она обладает седативным действием. Но дальше еще наш рецензент, уважаемый Академик, Николай Дмитриевич Беклимишев написал в своих рекомендациях о целесообразности изучения в психиатрических больницах, психиатрически больных. Видите, какая, у Вас еще широта в дальнейших перспективах, Ольга Владимировна, ждет вас. Этот препарат исследовать и в таком плане, не надо останавливаться, и наш гость, Евгений Владимирович, сказал, дальше продолжать работать, чтобы, когда приедете еще раз, она встретила Вас вот такими препаратами. Все оппоненты, руководители, достоинства рассказали - соответствует, вытекают из работы цели, задачи, выводы. Прекрасно написана, очень прекрасно написана работа. Поэтому, я тоже присоединяюсь к нашим выступающим руководителям, оппонентам, их тоже поддерживаю, огромный, титанический такой труд, который она проделала от магистратуры и дальше. И вот сегодня защищается. Но, конечно, здесь надо сказать, Зуриядде Бектемировне Сакиповой спасибо, она огромную роль здесь играла, она предвидела, что это необходимо, хоть и были изучены в те времена, но сейчас современные технологии надо изучать. Так что, большое спасибо и Вашим руководителям, и Вашим оппонентам, и тебе самой, Ольга Владимировна, успехов в дальнейшем и «ФитОлеум». Большое спасибо!

Председательствующий Диссертационного совета: Рахмет, дальше, Бауыржан Калжанович, он - оппонент, Гаухар Шахмановна, прошу.

Д.х.н., профессор Бурашева Г.Ш.: Работа сегодняшняя очень интересная, актуальность, новизна и внутреннее единство – это все четко изложено. Единственное, конечно, я как химик говорю, если Вы использовали ВЭЖХ, такие прекрасные классы Вы здесь представили, процентное содержание иридоидов, фенилпропаноидов и флавоноидов, если бы Вы сказали, мы уже могли бы сказать, что действующее начало помимо сердечных гликозидов, там еще что-то, а так как мы просто не увидели. Нет, просто не увидела эти процентные содержания, конечно, меня здесь немножечко озадачило. А так, действительно, работа хорошая. Вот Вы только сказали, что по ВЭЖХ все там есть, видите, ни в докладе не было, ни

так она не сказала, а иридоиды – это очень интересный класс. Мы, казахстанцы, еще только-только начали, вот мы одну только диссертантку выпустили, где изучала она иридоиды, как в полыни, так и в других растительных видах. Поэтому мне было интересно, а что, сколько же иридоидов в этом объекте? Не то, что там, с подковырками, а просто у меня был такой интерес, сколько же у вас? И все. Так что, счастливого Вам плавания!

Председательствующий Диссертационного совета: Ваше заключение?

Д.х.н., профессор Бурашева Г.Ш.: Я сказала, счастливого плавания. Рекомендую.

Председательствующий Диссертационного совета: Амир Аканович, пожалуйста.

К.фарм.н. Азембаев А.А.: Начну с актуальности, сейчас Евгений Владимирович Гладух с Украины выступал, он сказал, что имея столько фармзаводов на Украине, но всего 30% отечественного производства, у нас, наверное, можно не говорить даже. Поэтому это сейчас очень актуально и вопрос очень такой интересный. Работа проделана очень большая, масштабная. В будущем, конечно, у Вас предстоит большая работа — это перенос технологии и масштабирование. Я чисто тоже как фармацевт скажу, если это все Вы наладите и наладите наше производство, тем более доработаете по всем международным стандартам, это очень прекрасно, это хорошо. И фирма, которая занимается фитопрепаратами, имея такого специалиста, как Вы, и поэтому я думаю, Вам особого труда это не составит. Это будет большой плюс нашей фармации.

Председательствующий Диссертационного совета: Хорошо, Еркебулан Куандыкович.

PhD доктор, Оразбеков Е.К.: Работа Ольги Владимировны действительно колоссальная, большая, и это отметили сами рецензенты, немножко опечатки, технические некоторые, которые она исправила. В некоторых частях я просто заметил, что было написано, что такое этиловый спирт, что такое очищенная вода. Думаю, в работе докторской диссертации не нужно, не надо указывать данные, что такое этиловый спирт, что такое очищенная вода. И заметил, что при упоминании ВЭЖХ, я не заметил какая колонка была, какое давление было, какая система была? Но все это, что мной было озвучено, это детали. На самом деле, Вами проделана хорошая работа, очень большая работа и хотел бы отметить, что за три года разработать препарат с нуля, начиная с культивирования – это нереальный

труд и мы должны это отметить. Работа хорошая, желаем Вам удачи, успехов.

Председательствующий Диссертационного совета: Пожалуйста, дальше, Гульбарам Омаргазиевна.

Д.фарм.н. Устенова Г.О.: Уважаемые коллеги, я хотела бы сказать несколько слов о самом диссертанте и о представленной работе сегодня нашему вниманию. Действительно, я думаю, что работа выигрывает сегодня, в первую очередь из-за того, что имеет колоссальную практическую значимость. Так как, Олеся Владимировна, является представителем производства и в принципе, действительно, уже на протяжении двух десятилетий работает по вопросам фармацевтической разработки лекарственных средств, выпуску фитопрепаратов, это все, действительно помогло, и представленная сегодня работа не только объемная, но и качественная, поэтому сегодня мы обратили внимание на то, как разработаны документы, какая документация представлена. Это и спецификации качества, и технологические инструкции, и самое главное, разработанные стандартные операционные процедуры, которые уже на основе эмпирических данных, как раз-таки и показывают, и являются руководством к выполнению всех этих видов работ. И я думаю, что вот именно за счет этого, работа сегодня значительно выигрывает. И сама Олеся Владимировна очень ответственный докторант. На протяжении трех лет обучения на нашем факультете, она действительно посещала добросовестно занятия, прошла научную стажировку, всегда присутствовала в назначенные дни отчетов, т.е. можно только отметить ее как добросовестного докторанта. И я считаю, что сегодня мы должны, конечно же, поддержать данную работу и пожелать успехов в дальнейшем Олесе Владимировне.

Председательствующий Диссертационного совета: Асыл Кенесовна?

Ученый секретарь Диссертационного совета, д.фарм.н., Бошкаева А.К.: Я хочу дать небольшую характеристику о Сермухамедовой Ольге Владимировне. Диссертационная работа Ольги Владимировны заслуживает пристального внимания, очень хотелось бы, конечно, здесь подчеркнуть, что ею выполнена огромная экспериментальная работа. Причем нужно отметить, здесь изучены два новых вида сырья, которые имеют достаточную сырьевую базу в региональных областях нашей Республики Казахстан. Я думаю, что именно своей работой она подвела как бы солидную базу по расширению номенклатуры лекарственных растений, что очень важно. Хотелось бы отметить огромный вклад в развитие фармацевтической индустрии в целом. Я думаю, что Ольга Владимировна заслуживает ученой степени (PhD) доктора по специальности «Технология фармацевтического производства».

Председательствующий Диссертационного совета: Все выступили? Я в заключении тоже хочу сказать, что у нас, если заметили особо сильно вопросов не было. Потому что Олеся уже в течение трех лет, как Гульбарам Омаргазиевна сказала, каждые полгода отчет сдавала, а мы принимали, на научном Комитете, вопросы заслушивали. Поэтому мы полностью знакомы с этой работой. Она выпускница прошлого года докторантуры, и в течение года мы несколько раз отправляли работу на доработку, исправляли недостатки, поэтому работа полностью нам знакома. Вот по требованиям Комитета 7 публикаций, у нее в три раза больше почти. Публикации в Scopus и Web of Science не просто так опубликовать. И мое мнение тоже рекомендовать.

Председательствующий Диссертационного совета: Желаящие, выступить еще есть?

Д.фарм.н., профессор Тулегенова А.О.: Есть

Председательствующий Диссертационного совета: Есть! Пожалуйста, Ардак Орынбасаровна, слушаем Вас.

Д.фарм.н., профессор Тулегенова А.О.: Уважаемые коллеги, уважаемый Председатель совета, уважаемые члены Диссертационного совета. Сегодня нашему вниманию, была представлена блистательная работа! Редко можно услышать, такие работы. В этой работе есть, две очень сильные стороны. Это – ее современность. Вторая сторона - сильнейшая методология выполнения исследования. Современность научных исследований основана на гармонизации всех выполненных ее фрагментов с основными руководствами, которые существуют на глобальном уровне. Это прежде всего руководство международной конференции по гармонизации методических требований при регистрации лекарственных средств для человека ИСН. Мне бы здесь хотелось подчеркнуть, на сколько диссертант легко ориентируется в таких концепциях, как концепция управления рисками. Полностью от рисков и связанных с ними последствиями, избавиться невозможно. Но минимизировать их количество, минимизировать их действие — это представляется вполне разумным и рациональным подходом. И в этом плане, Ольга Владимировна, рассказывала нам, в небольшом таком фрагменте значимость этого подхода, мне это очень сильно импонировало. Сейчас ни одно научное исследование, связанное именно с фармацевтической технологией, со стандартизацией, не может обойтись без этих аспектов.

Второй аспект, который я хотела бы подчеркнуть, и который крайне сейчас редко встречается в диссертационных работах – это концепция QbD (то есть Quality-by-design) – это то, что должно быть заложено в любую разработку. Вы прекрасно понимаете, все члены совета, прекрасно понимают, что нет смысла проверять, контролировать качество на любых последующих стадиях жизненного цикла лекарственного средства, когда оно

не заложено на этапах разработки лекарственного средства. Начиная от химической разработки, фармацевтической разработки, а в данном случае на самый первый этап, то есть культивирование, сбор, хранение сырья и так далее. Знание этих подходов сейчас в Европе исключительно модное направление, и я очень рада, что у нас в Казахстане, в диссертационных работах, как раз вот эта концепция проявляет себя в научных исследованиях.

Мне хотелось бы подчеркнуть, каковы перспективы этой работы, может быть сегодня это и не входило в задачи Ольги Владимировны, но тем не менее перспективы ее работы. Как главный редактор Государственной Фармакопеи Республики Казахстан, как руководитель центра по совершенствованию ГФ РК и Фармакопеи ЕАЭС и заместитель председателя Фармакопейного комитета Евразийского экономического союза, я могу вполне четко определить, во-первых, это две национальные монографии, в Государственную Фармакопею Республики Казахстан на сырье, то есть надземную часть пустырника туркестанского, и подземную часть корня и корневища валерианы туркестанской. Мне кажется это даже, может придаст именно, такую национальную изюминку нашей фармакопее, которая в основных своих чертах гармонизирована с Европейской Фармакопеей, Фармакопеей Соединённых Штатов и Британской Фармакопеей. Несмотря на такую гармонизированную основу, мы очень приветствуем те работы научные, которые вносят национальный колорит в наши фармакопейные стандарты.

Второй момент, мы будем предлагать подобные работы и подобные проекты, проекты Фармакопейных статей в Фармакопею Евразийского экономического союза. На тот период, когда пойдет уже формирование второго тома Фармакопеи Евразийского союза, с частными Фармакопейными статьями, в частности на сырье. Мы предложим собственный, и это уже будет региональный статус статей, и предложим эти статьи в качестве Фармакопейных стандартов Евразийского экономического союза.

Далее третий момент, очень мало специалистов, вот такого класса, такого высокого профессионального уровня, как Ольга Владимировна! Особенно в области фармакогнозии растительного сырья и лекарственных растительных препаратов. И поэтому, я думаю представится, замечательная возможность проявить себя уже на новом уровне, в качестве члена экспертной группы фармакопейного комитета Евразийского экономического союза.

Мне еще хотелось бы, кроме перспектив отметить и то, что сегодня я получила, просто неповторимое удовольствие от слушания этой диссертационной работы, ведь там не только много таких принципиальных концептуальных фрагментов, но также и много мелочей, на которые, хоть вот член диссертационного совета так сказал, что это детали, это мелочи, они мало что значат, но при регистрации лекарственных средств, при экспертизе сопровождающие эти лекарственные средства, фармацевтической экспертизе, при составлении регистрационного досье в формате STD – это общий технический документ. Каждая мелочь, до колонок, до температуры,

до всех условий и скорости потока газоносителя, здесь легколетучие вещества. Все это, абсолютно имеет значение, особенно в валидационной характеристике. И я знаю, поскольку ко мне приходили консультироваться, что валидация методического фрагмента этой диссертационной работы, она на самом высшем уровне по требованиям и Европейской Фармакопеи и Фармакопеи Казахстана.

И последнее, конечно, хотелось бы чтобы диссертационный совет по достоинству оценил данную работу и диссертанта, который выполнил эту замечательную работу. И личное мое восхищение, диссертационным советом, что очень хорошо, что требования диссертационного совета, настолько высоки, что работы, которые не соответствуют квалификационному уровню, диссертанты, которые не имеют такого высочайшего теоретического и вообще профессионального уровня, не смогут пройти через защиту на этом Диссертационном совете. Поэтому честь и хвала Вам, Убайдилла Махамбетович и всем членам диссертационного совета. Я очень довольна сегодня, спасибо большое.

Председательствующий Диссертационного совета: Большое огромное спасибо Вам, Ардак Оранбасаровна, я думаю это большая оценка Ваша, не только диссертационной работе, но и руководителям и нашим членам Диссертационного совета. Есть, еще желающие выступить? Тогда, Ольга Владимировна, вам предоставляется заключительное слово. Не волнуйтесь, все хорошо. Все сказано.

Соискатель: Уважаемый Председатель, члены Диссертационного совета, уважаемые мои научные консультанты, уважаемые гости, я хочу поблагодарить Вас всех от всей души за такие отзывы. Я хочу сказать Вам большое, большое спасибо, потому что у меня сегодня правда получилась как лебединая песня, и я защищала свою диссертацию в память о своем отце Перепелица Владимира Гавриловича и я хочу поблагодарить Вас всех за столь высокую оценку диссертационной работы, за то, что Вы потратили время, за то, что вы все пришли, за то, что Вы дали отзывы, а руководителям своим большое спасибо, три года они меня вели, три года – это был большой труд со стороны научных консультантов, потому что каждый шаг – это были консультации. Большое - большое спасибо. Еще раз Вас хочу поблагодарить.

Председательствующий Диссертационного совета: Так, тогда пожалуйста обсуждение диссертационной работы закончено. Для проведения тайного голосования, предлагаю избрать счетную комиссию. Избирается счетная комиссия, какие будут предложения? Если нет, тогда я, как председательствующий, хочу предложить избрать Председателя счетной комиссии Академика Рахимова Кайролла Дюсембаевича и членов счетной комиссии – Бурашеву Гаухар Шахмановну и Оразбекова Еркебулана. Пожалуйста, кто «За» данный состав счетной комиссии, прошу проголосовать. Кто против? – Нет. Кто воздержался? – Нет. Тогда, состав счетной комиссии утверждается единогласно. Объявляется перерыв для

тайного голосования.

ПОСЛЕ ПЕРЕРЫВА

Председательствующий Диссертационного совета: Для оглашения результатов тайного голосования слово предоставляется председателю счетной комиссии доктору медицинских наук, академику Рахимову Кайролле Дюсембаевичу!

Председатель счетной комиссии, академик Рахимов Кайролла Дюсембаевич: Уважаемые коллеги, протокол №1 заседания счетной комиссии, избранной Диссертационным советом Фармации по специальностям 6D110400 – «Фармация» и 6D074800 – «Технология фармацевтического производства» от 12 мая 2018 года. Состав избранной комиссии Председатель – Рахимов К.Д. Члены комиссии – Бурашева Г.Ш, Оразбеков Е.К. Комиссия избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по диссертации Сермухамедовой Ольги Владимировны на соискание ученой степени доктора философии (PhD).

Состав Диссертационного совета: утвержден в количестве 10 человек. Состав Совета с правом решающего голоса - 10 человек. Присутствовали на заседании 10 человек членов совета, в том числе докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации – 10. Розданных бюллетеней - 10, не розданных бюллетеней - нет. Оказалось, в урне бюллетеней - 10.

Результаты голосования по вопросам о присуждении ученой степени доктора философии (PhD) Сермухамедовой Ольги Владимировны:

«За»- 10

«Против» - нет

«Недействительных» - нет

Молодец! Поздравляем!

Председательствующий Диссертационного совета: есть предложение утвердить протокол счетной комиссии открытым голосованием. Кто за данное предложение: прошу голосовать? Кто против? - нет, кто воздержался? – нет. Протокол счетной комиссии утвердить единогласно. Поздравляю Вас Ольга! Наш Диссертационный совет будет ходатайствовать перед Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан о присуждении Вам ученой степени доктора философии (PhD). Большое Вам спасибо!

Председательствующий Диссертационного совета: Вы хотите что- то сказать?

Соискатель: Я хочу поблагодарить Диссертационный совет, Председателя Диссертационного совета, членов Диссертационного совета,

спасибо Вам за столь высокую оценку, я благодарю Вас от всей души. Спасибо Вам большое.

Председательствующий Диссертационного совета: Вам огромное спасибо, всем членам Диссертационного совета за огромный труд, всем членам, не членам, присутствующим гостям, Гульжан Мендыгалиевны, как ветеран фармации, она у нас здесь. Всем: Айгуль Рахметовой, Марии Куспановной, Ардак Орынбасаровны, Раисе Салмагамбетовне и другим нашим гостям, нашим сотрудникам, всем, всем огромное спасибо. На этом наше заседание закончено.

**Председатель
Диссертационного совета**

У. Датхаев

**Ученый секретарь
Диссертационного совета**

А. Бошкаева



12 мая 2018 г.