

РЕЦЕНЗИЯ

**доктора фармацевтических наук, профессора кафедры фармакогнозии
Южно-Казахстанской Медицинской Академии Махатова Бауыржана
Калжановича на диссертационную работу Сермухамедовой Ольги
Владимировны по теме: «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 степени доктора философии (PhD) по специальности 6D074800 –
«Технология фармацевтического производства»**

1.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 «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 создавать 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 общегосударственного направления по развитию фармацевтической промышленности, снижению импортозависимости и выхода на внешние рынки отечественных производителей.

2. 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 - 2, собственные исследования – 3, 4, 5, 6, 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 1 главе «**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 (*Valeriana turkestanica* Sumn.) и пустырник туркестанский (*Leonurus turkestanicus* V.I.Krecz&Kuprian) представляют научный и практический интерес для получения отечественных фитопрепаратов с целью импортозамещения.

Во 2 главе «**Материалы и методы**» 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 3 главе «**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 качественный 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 4 главе **«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 фармакопейным требованиям, а содержание ацетоксивалереновой кислоты в валериане туркестанской превышает в три раза показатели валерианы лекарственной.

В 5 главе **«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 последующей разработки на их основе безопасных седативных средств.

В 6 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,

основанной 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.

3. 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.

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

Докторантом впервые проведен фармакогностический анализ и стандартизация сырья травы пустырника туркестанского (*Leonurus turkestanicus* V.I.Krecz&Kuprian), корневищ с корнями валерианы туркестанской (*Valeriana turkestanica* Sumn.). 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 фармакопейным требованиям, а содержание ацетокси валереновой кислоты в валериане туркестанской превышает в три раза показатели валерианы лекарственной.

Впервые разработана оптимальная технология 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 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.

5. 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.

6. 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 (*Valeriana turkestanica* Sumn), 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.

7. 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, 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, патентом на изобретение полезной модели – 1, заявкой на патент на изобретение – 1. Всего по результатам исследований опубликовано 32 научные работы.

8. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации

Диссертационная работа Сермухамедовой О.В. выполнена на профессиональном научно-методическом уровне, характеризуется как завершённый труд с высокой актуальностью, научной новизной, теоретической и практической значимостью. Полученные в ходе исследования результаты направлены на достижение цели и решения 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, СVP, GDP, которые представлены на странице 123, рисунок 63 - «Методология производства полного цикла для производителей лекарственных препаратов из растительного сырья в рамках надлежащих практик GxP».

Вопросы:

- 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.

9. 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).

Рецензент,
Доктор фармацевтических наук,
профессор кафедры фармакогнозии
Южно-Казахстанской медицинской
академии



Б.К. Махатов
ҚҰЖАТТАРДЫҢ ҚОЛДАРЫН АЙҚЫНДАЙМЫН
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН
МЕДИЦИНА АКАДЕМИЯСЫНЫҢ
ҚАДРЛЫҚ ҚЫЗМЕТ БӨЛІМІ