

## РЕЦЕНЗИЯ

кандидата фармацевтических наук Рахметовой Айгуль Акимгалиевны 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 ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства»

### 1. Актуальность темы исследования

Фармацевтический рынок Республики Казахстан является одним из наиболее динамично развивающихся лекарственных рынков на постсоветском пространстве. Этому способствует реализация Государственной программы индустриально-инновационного развития Республики Казахстан на 2015-2019 гг, государственной программы «Денсаулык» на 2016-2019 г. с целью оптимизации национальной политики лекарственного обеспечения, повышения качества и доступности лекарственной помощи населению нашей страны.

Однако главной особенностью казахстанской фармацевтической отрасли является ее высокая импортозависимость, прослеживается осязаемый дисбаланс между покупательской потребностью и реальной платежеспособностью населения в приобретении 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 (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz & Kuprian семейства *Lamiaceae*), валериана туркестанская (*Valeriana turkestanica* Sumn семейства *Valerianaceae*), произрастающие в Казахстане, имеющие достаточную сырьевую базу и широко используемые в народной медицине.

Учитывая, что одной из главных задач государства в фармацевтической отрасли остается достижение 50% обеспечения внутреннего рынка фармацевтическими препаратами отечественного производства и создание условий для импортозамещения фармацевтической продукции на базе современных технологий в соответствии с международными стандартами GMP, диссертационные исследования Сермухамедовой Ольги Владимировны являются актуальными, так как 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.

## 2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям

Диссертационная работа Сермухамедовой О. В. является завершенным научным трудом, изложенным на 147 страницах машинописного текста в компьютерном наборе, содержит 25 таблиц, 63 рисунка, список литературы, включающий 234 источника, а также 57 приложений. Работа состоит из введения, обзора литературы, раздела, посвященного описанию материалов и методам исследования, 4 разделов собственных исследований, заключения, списка источников и приложений.

В введении диссертант обозначил цель и задачи, актуальность темы научной работы, ее научную новизну и практическую значимость.

В первой главе соискатель оценил состояние современной казахстанской фармацевтической промышленности, проанализировал данные зарубежных и отечественных исследователей по общей характеристике растений рода Пустырник и Валериана, произрастающих на территории Республики Казахстан, представил перспективы создания лекарственных препаратов растительного происхождения для лечения заболеваний сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. Автором работы справедливо отмечено, что, несмотря на положительную динамику развития казахстанской фарминдустрии, доля импорта значительно превосходит объем производимых отечественных лекарственных средств, в том числе растительного происхождения.

Выявленные в первой главе проблемы, определили дальнейшую направленность разработок автора в области их решения.

Во второй главе обозначены:

- объекты исследования (пустырник туркестанский (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz. et Kurpian семейства Яснотковых *Lamiaceae*) и валериана туркестанская (*Valeriana turkestanica* Sumn семейства Валериановых *Valerianaceae* Batsch), произрастающие в Казахстане; фитосубстанции (экстракт пустырника туркестанского, экстракт валерианы туркестанской) препарат «Седокапс, капсулы);
- методы исследования (стандартные физические; физико-химические; фармакогностические; фармако-технологические; фармако-токсикологические, биологические, статистические, фармакопейные и нефармакопейные методы).

В третьей главе работы диссертантом раскрыты методические аспекты технологии культивирования, сбора, упаковки и хранения сырья пустырника туркестанского и валерианы туркестанской в соответствии с требованиями надлежащей практики GACP.

Для обеспечения надлежащего качества растительного сырья автором разработаны общие подходы и методология внедрения практики культивирования и сбора исходного сырья растительного происхождения на отечественных фармацевтических предприятиях.



Проведен сравнительный анализ культивируемых видов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской с их дикорастущими видами. Установлено, что качественный состав БАВ сопоставим в сравниваемых видах растений, количественное содержание БАВ культивируемых пустырника туркестанского и валерианы туркестанской за исследуемый период не уступал дикорастущим видам и находился в пределах регламентируемых норм.

В результате внедрения принципов GACP получен селекционный материал (семена пустырника туркестанского и валерианы туркестанской), позволяющий воспроизвести растения с заданным содержанием БАВ.

Четвертая глава диссертации посвящена разработке критериев стандартизации и фармако-технологическим параметрам сырья изучаемых объектов - травы пустырника туркестанского, корневищ с корнями валерианы туркестанской. Автором установлены морфолого-анатомические признаки исследуемых видов растительного сырья, проведено фитохимическое изучение исследуемых объектов, в результате которого в траве пустырника туркестанского обнаружено 16 соединений, причем лавандулифолизид, вербаскозид, 3-О-кемпферол рутинозид выявлены впервые; установлено содержание ацетоксивалереновой кислоты в корневищах с корнями валерианы туркестанской, превышающее в три раза в официальном виде - валериане лекарственной.

Диссертантом проведена стандартизация травы пустырника туркестанского и корневищ с корнями валерианы туркестанской в соответствии с требованиями ГФ РК; разработаны спецификации качества исследуемых объектов, определены регламентируемые нормы на основе валидированных аналитических методик, установлен срок хранения сырья на основании исследований стабильности в условиях долгосрочных испытаний.

В пятой главе представлены авторские разработки технологии получения и стандартизации экстрактов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской; данные исследований острой и подострой токсичности экстрактов из сырья пустырника туркестанского и валерианы туркестанской, проведенные на базе НИИ ФПМ им. Б. Атчабарова.

Оценив возможные риски при производстве препаратов из лекарственного растительного сырья, соискателем предложены методологические подходы технологии экстрагирования БАВ из сырья, разработан оптимальный алгоритм технологии экстрактов, проведена валидация производственного процесса.

Результаты валидации технологического процесса получения экстрактов пустырника туркестанского и валерианы туркестанской подтвердили успешность переноса технологии в опытно-промышленные масштабы на фармацевтическом предприятии ТОО «ФитОлеум».

В результате доклинических испытаний острой и подострой токсичности экстрактов валерианы туркестанской и пустырника туркестанского определена категория токсичности (V класс «малотоксичны») и возможность их использования в качестве активной фармацевтической субстанции при разработке новых лекарственных форм.



Результаты фармацевтической разработки и технико-экономическое обоснование капсул под условным названием «Седокапс» представлены в шестой главе.

На основании требований руководства Европейского Союза по качеству и подхода «Quality by design» О.В. Сермухамедовой разработан рациональный состав и оптимальная технология получения капсул. Ольгой Владимировной экспериментально подтверждены целесообразность выбора активных веществ и эксципиентов, и их рационального соотношения. В качестве активных веществ использованы: экстракт пустырника туркестанского, густой; экстракт валерианы туркестанской, густой; экстракт Зизифоры Бунге густой.

Диссертантом разработаны критерии стандартизации, проведена оценка качества капсул «СЕДОКАПС» в соответствии с требованиями ГФ РК.

На базе Национального фармацевтического университета (г. Харьков, Украина) совместно с сотрудниками кафедры фармакологии изучена специфическая фармакологическая активность капсул в тесте «открытое поле», в результате которого установлено, что спектр психофармакологической активности разработанных фитокапсул характеризуется наличием седативного эффекта.

Использование маркетинговых исследований и экономико-статистических методов позволило соискателю смоделировать экономическую эффективность при внедрении производства полного цикла капсул на фармацевтическом предприятии ТОО «ФитОлеум», разработать Технико-экономическое обоснование с предполагаемой окупаемостью в течение трех лет при рентабельности 32%.

Таким образом, из анализа представленных соискателем материалов следует что, данные исследований по своим целям, задачам, методологии проведения и полученным результатам полностью соответствует требованиям, предъявляемым к PhD диссертациям по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства».

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

Поставленные диссертантом цель и задачи исследования сформулированы четко, научная новизна подтверждена заявками на полезные модели, патентом; основные положения, выносимые на защиту убедительны и обоснованы. Достоверность и обоснованность результатов, выводов и заключения диссертации подтверждены доказательной базой экспериментальных исследований. Для наглядности и подтверждения полученных результатов фактический материал подкреплен 25 таблицами и 63 рисунками. Автором в процессе исследования использованы современные физико-химические, технологические, токсико-фармакологические и статистические методы исследования. Выводы и заключение, сформулированные соискателем, полностью отражают полученные научные результаты, цель и задачи достигнуты.



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

Основные результаты диссертационной работы имеют определенную степень научной новизны, так как впервые:

- внедрены в культуру пустырник туркестанский и валериана туркестанская с целью расширения сырьевой базы, обеспечения качества лекарственного растительного сырья с соблюдением надлежащих принципов GACP (культивирование, сбор);

- проведено комплексное фармакогностическое и фитохимическое исследование, стандартизация травы *Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz & Kurgian, семейства *Lamiaceae*; корневищ с корнями *Valeriana turkestanica* Sumn. семейства *Valerianaceae*;

- 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», зарегистрирован в Государственном реестре полезных моделей Республики Казахстан 04.10.2016 года;

- 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 GxP разработана методология полного цикла производства от заготовки сырья до выпуска готового лекарственного средства, реализации до конечного потребителя и проведение фармаконадзора.

#### **5. Оценка внутреннего единства полученных результатов**

Цели и задачи диссертационной работы подтверждены экспериментальными данными, актуальность, научная новизна, практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту, объединены высокой степенью внутреннего единства полученных результатов. Объем и методы исследования обоснованы и адекватны поставленной цели работы, логично связаны между собой и создают единую структуру по достижению единства полученных результатов.

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

Диссертационная работа Сермухамедовой О.В. посвящена решению актуальной проблемы современной фармации Республики Казахстан – импортозамещению, реализация которой возможна путем внедрения новых разработок по созданию лекарственных средств на основе отечественного



сырья. Внедрение в практическую фармацию новых источников лекарственных средств на основе травы *Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz & Kirgian, и корневищ с корнями *Valeriana turkestanica* Sumn, имеющих достаточную сырьевую базу на территории Казахстана, соответствует задачам Государственной программы индустриально-инновационного развития Республики Казахстан на 2015-2019 годы в развитии отечественной фармацевтической промышленности.

На основании проведенных комплексных фармакогностических исследований изучаемых объектов, диссертантом разработан АНД РК; Министерством здравоохранения Республики Казахстан зарегистрировано сырье - «Пустырника туркестанского трава» (РК-ЛС-5№022301 от 29.07.2016 г., действительно до 29.07.2021 г).

Результаты целенаправленного фитохимического, фармакогностического изучения валерианы туркестанской позволили автору представить изучаемый объект в качестве возобновляемого источника растительного сырья с целью расширения номенклатуры фармакопейных видов валерианы.

Соискателем внедрено производство полного цикла от культивирования сырья (создана собственная возобновляемая сырьевая база) до готовой лекарственной формы на фармацевтическом заводе ТОО «ФитОлеум», г. Есик, Республика Казахстан, Акт внедрения № 7 от 25.12.2017 г.

Технология производства разработанного препарата «Седокапс» апробирована на фармацевтическом заводе ПАО «ХФЗ «Красная звезда» (г. Харьков, Украина).

Полученные автором результаты являются научным и практическим вкладом в систему отечественного производства лекарственных препаратов.

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

По материалам диссертационной работы опубликовано 32 научные работы, в том числе:

3 статьи в международных журналах, входящих в базу данных Scopus и Web of Science Core Collection;

11 статей в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки РК;

11 тезисов на международных научно-практических конференциях (Польша, Италия, Россия, Казахстан);

5 статей в международных журналах (Великобритания, Россия, Украина, Узбекистан);

1 патент на изобретение полезной модели;

1 заявка на патент на изобретение.

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

Рецензируемая работа оценивается положительно. Однако имеются некоторые замечания:



- в подразделе 5.8 «Исследование острой токсичности и подострой токсичности экстрактов из сырья пустырника туркестанского и валерианы туркестанской» целесообразно сослаться на международный стандарт GLP и ICH;

- в тексте встречаются опечатки на страницах: 7 (ингредиент), 8 (храмотография), 14 (фармацетической, исследование), 23 (столаны), 24 (сескватерпеновый), 46, 53 (содержание влаги), 73 (в поперчнике), 119 (расстворение), 125 (магния стеорат).

Вышеуказанные замечания не снижают научного и практического значения рецензируемой диссертационной работы.

### 9. Заключение

Диссертационная работа Сермухамедовой О.В. 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» является квалифицированным, завершённым научным трудом, выполненном на высоком уровне.

Культивирование *Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz & Kuprian и *Valeriana turkestanica* Sumn, 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, объёму выполненных работ, научной новизне, практической значимости полностью отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства», а ее автор – Сермухамедова Ольга Владимировна заслуживает присуждения ученой степени доктора философии (PhD).

Рецензент, к.фарм.н.  
ведущий эксперт  
УФЭ НЦЭЛС



А. Рахметова