

РЕЦЕНЗИЯ

кандидата фармацевтических наук, главного эксперта
Центра по совершенствованию государственной фармакопеи
Республики Казахстан и фармакопеи Евразийского экономического
союза РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных
средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Дуйсенбековой Динары Бектасовны на диссертационную (PhD) работу
Киекбаевой Лашын Нуртасовны по теме «***Echinops L.* туысы түрлерінің
өсімдік шикізатынан алынған экстрактың технологиясын жасау
және стандарттау**», представленную на соискание ученой степени доктора
философии (PhD) по специальности 6D074800 – «Технология
фармацевтического производства»

1. Актуальность темы исследования

Развитие фармацевтической промышленности и обеспечения населения качественными, эффективными и безопасными лекарственными средствами отечественного производства является одной из приоритетной и стратегически важной задачей государства. Этому способствует реализация Государственной программы индустриально-инновационного развития Республики Казахстан на 2015-2019 гг, государственной программы «Денсаулық» на 2016-2019 гг.

Создание качественных, эффективных и безопасных лекарственных средств, в том числе и лекарственных средств растительного происхождения, является основной задачей современной фармацевтической науки и практики. Любая национальная фармакопея устанавливает стандарты качества лекарственных средств данной страны, являясь наглядным индикатором уровня развития и состояния Национальной фармацевтической науки и промышленности. Отечественная система стандартизации лекарственных средств базируется на Государственной Фармакопее Республики Казахстан (ГФ РК). Качество лекарственных средств гарантируется соблюдением стандартов на всех этапах их создания и обеспечения населения и поэтому стандартизация лекарственных средств является основным гарантом их высокого качества при производстве, обеспечивает эффективность и безопасность их применения. К настоящему времени во II и III тома ГФ РК 1 издания включены 67 монографии на лекарственное растительное сырье и на лекарственные растительные препараты. 20 монографии предусмотрены включить во II том 2 издания ГФ РК.

Флора Казахстана богата лекарственными растениями, рациональное использование и переработка которых должно способствовать увеличению объемов отечественного производства новых лекарственных средств растительного происхождения. В последнее время лекарственные средства растительного происхождения занимают большую часть от общей номенклатуры лекарственных средств, и наблюдается все более широкое

применение из-за их низкой токсичности (проявляет редкое индуцирование аллергических реакций, что особенно важно в случае заболеваний, требующих длительного лечения).

Расширяются исследования дикорастущих растений, произрастающих на засоленных и засушливых почвах Казахстана и адаптированных к экстремальным условиям. Одним из перспективных из них являются растения рода *Echinops L.*, богатый биологическими активными веществами. Казахские виды этого растения нуждаются в более подробных фитохимических и технологических исследованиях.

Несмотря на то, что в Казахстане наблюдается динамичное развитие фармацевтического рынка, следует отметить, то, что остро стоит вопрос о развитии собственного фармацевтического производства полного цикла: от производства фармацевтической субстанции до производства готовых лекарственных форм. В Казахстане насчитывается 112 фармацевтических производителей, но ни одно отечественное предприятие не производит собственные (казахские) фармацевтические субстанции.

Учитывая, что одной из главных задач государства в фармацевтической отрасли остается достижение 50 % обеспечения внутреннего рынка лекарственными средствами отечественного производства, научные исследования диссертанта являются актуальными, так как посвящены внедрению производства полного цикла, начиная с заготовки травы растения рода *Echinops L.*, получению экстракта и фармацевтической субстанции и их стандартизации.

2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям

Диссертационная работа выполнена в рамках проекта программ Министерства образования науки Республики Казахстан: 055 «Научная и/или научно-техническая деятельность», подпрограммы: 101 «Грантовое финансирование научных исследований» приоритета: «Науки о жизни» по теме «Биологические особенности и фитохимическое исследование перспективных видов растений рода *Echinops L.* в условиях Джунгаро-Северотяньшанской горной провинции, разработка фитопрепаратов на их основе».

Диссертационная работа выполнена в соответствии с правилами оформления диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD) и состоит из введения, обзора литературы, раздела, посвященного описанию материалов, методов и методик исследований, разделов собственных исследований, заключения, списка использованных источников и приложений.

Вводной части диссертантом обозначены цель и задачи научных исследований, обоснована актуальность темы диссертационной работы, ее научная новизна и практическая значимость.

В первой главе диссертант оценил состояние Казахстанской фармацевтической промышленности за последние 20 лет, проанализировал данные зарубежных и отечественных исследователей растения рода *Echinops L.*, и пришел к выводу, что казахские виды этого растения нуждаются в

подробных фитохимических и технологических исследованиях. Диссертантом приведена информация, о том, что растения рода *Echinops L.*, богаты алколоидами (*Echinops chantavicus* (1.9 %) и *E. ritro* (1.8–2.3 %)), но отсутствуют какие-либо исследования эндемического вида данного растения *Echinops albicaulis*. Также диссертант проанализировал применение в официальной и нетрадиционной медицине растений рода *Echinops L.*

Выявленные в первой главе задачи, определили дальнейшую направленность научной работы соискателя в области их решения.

Во второй главе обозначены: объекты исследования: эндемичные виды растений рода *Echinops L.*: *Echinops albicaulis* Kar.et Kir., и *Echinops transiliensis* Golosk.; методы и методики исследования (использованы современные методы исследования: инфракрасная спектроскопия, высокоэффективная жидкостная хроматография, газовая хроматография, ЯМР-спектроскопия, in-vitro методы биологического скрининга).

Третья глава диссертационной работы посвящена разработке технологии заготовки растительного сырья, условия сбора, сушке и хранения. Изучены фармакогностические исследования растения рода *Echinops L.*: *Echinops albicaulis* Kar. Et Kir., и *Echinops transiliensis* Golosk. Установлены критерии стандартизации: морфолого-анатомические признаки, фармако-технологические параметры растительного сырья. Изучен химический состав в сравнительном аспекте двух растений рода *Echinops L.*, произрастающие на территории Казахстана: *Echinops albicaulis* Kar.et Kir., и *Echinops transiliensis* Golosk. Соискателем установлено, что растения богаты минералами (железо, кальций, магний, калий), флавоноидами, аминокислотами, полифенольными соединениями, полисахаридами, витамином С. Но, особый интерес у диссертанта вызвал алколоиды, их содержание в растительном сырье составляло около 4 %. Сравнительный анализ химического состава двух растений рода *Echinops L.*: *Echinops albicaulis* Kar.et Kir., и *Echinops transiliensis* Golosk., показал, правильный выбор объекта растительного сырья *Echinops albicaulis*.

Проведена стандартизация травы *Echinops albicaulis* в соответствии с требованиями ГФ РК и разработан аналитический нормативный документ Республики Казахстан (АНД РК) согласно требованиям приказа Министерства здравоохранения Республики Казахстан №754 от 19 ноября 2009 года «Об утверждении Правил составления, согласования и экспертизы нормативно-технического документа по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств» на основе валидированных аналитических методик, определены регламентируемые нормы показателей качества, установлен срок хранения растительного сырья на основании испытания стабильности в условиях долгосрочных испытаний.

Подготовлены материалы для включения *Echinops albicaulis*, трава в Государственную фармакопею Республики Казахстан и регистрационное досье на *Echinops albicaulis*, трава для государственной регистрации в Республике Казахстан.

В четвертой главе диссертантом показаны разработки технологии получения экстракта из травы *Echinops albicaulis* Kar.et Kir. Проведен скрининг экстрагентов для получения экстракта. Новизна подтверждена патентом на полезную модель № 2582 «Способ получения сухого экстракта из травы *Echinops albicaulis* Kar.et Kir, обладающего антиоксидантной активностью зарегистрированным в Государственном реестре полезных моделей Республики Казахстан 27.12.2017 года.

Проведена стандартизация экстракта в соответствии с требованиями ГФ РК и составлен аналитический нормативный документ Республики Казахстан (АНД РК) согласно требованиям приказа Министерства здравоохранения Республики Казахстан №754 от 19 ноября 2009 года «Об утверждении Правил составления, согласования и экспертизы нормативно-технического документа по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств». Разработаны и валидированы методики качественного и количественного определения основного вещества (эхинорин) в экстракте.

Подготовлено регистрационное досье на *Echinops albicaulis*, экстракт для государственной регистрации в Республике Казахстан.

В пятой главе показаны результаты выделения и идентификации основных 11 соединений из экстракта *Echinops albicaulis*: два алкалоида: (эхинорин, эхинопсин), четыре флавоноида: (апигенин, рутин, кверцетин, 7-метоксиапигенин), два тритерпена: (люпеол, 3-О-люпеолацетат), один стероидный гликозид (бета-сито стиролгликозид) и два тиофена: (6,10 - триметилдодек-2,6,10-триен, 5-(3-бутен-1-линил)-2,20-тиофен). На основании полученных результатов, соискатель обосновал выбора фармацевтической субстанции (в составе экстракта содержание эхинорина составляло 39.61 % и эхинопсина – 27.23 %).

Установлена технология производства фармацевтической субстанции эхинорина. Проведена стандартизация фармацевтической субстанции в соответствии с требованиями ГФ РК и составлен аналитический нормативный документ Республики Казахстан (АНД РК) согласно требованиям приказа Министерства здравоохранения Республики Казахстан №754 от 19 ноября 2009 года «Об утверждении Правил составления, согласования и экспертизы нормативно-технического документа по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств». Подготовлен пакет документов для включения его в Государственную фармакопею Республики Казахстан. Подготовлено регистрационное досье на *Эхинорин, субстанция* для государственной регистрации в Республике Казахстан.

Проведена стандартизация стандартного образца эхинорина для включения в ГФ РК как стандартный образец. Результат данного раздела внесет большой вклад в проведении стандартизации лекарственных препаратов растительного происхождения.

В шестой главе показаны результаты: проведена острая и подострая токсичность и биологическая активность экстракта и фармацевтической

субстанций. В результате доклинических исследований острой и подострой токсичности экстракта и возможность его использования в качестве источника получения фармацевтической субстанции. Представлены результаты токсико-фармакологических исследований фармацевтической субстанции *Echinops albicaulis* Kar Et Kir. Изучена и установлена протипротозойная активность экстракта.

Диссертационная работа является законченным научным трудом, изложенным на 152 страницах машинописного текста в компьютерном наборе, содержит 49 таблиц и 95 рисунков, список литературы, включающий 206 источника, а также 15 приложений. Научные исследования растительного сырья выполнены на базе:

- на базе университета им. С. Д. Асфендиярова (кафедра технологии лекарств и инженерных дисциплин и организации, управления и экономики фармации и клинической фармации КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.

- на базе учебно-исследовательской лабораторной КазНУ им. аль-Фараби (кафедра биотехнологии);

- на базе ТОО «Фито-аромат», Республика Казахстан;

- на базе лаборатории антибиотиков РГП «Институт микробиологии и вирусологии» Комитета науки Министерства образования науки Республики Казахстан;

- на базе университета Миссисипи, школа фармации Национального центра научных исследований натуральных продуктов (г. Оксфорд США).

Таким образом, из полученных результатов исследований соискателя следует, что данная научная работа по своим целям, задачам, методологии проведения исследований и полученным результатам полностью соответствует требованиям, предъявляемым к PhD диссертациям по специальности 6Д074800-«Технология фармацевтического производства»

3. Степень обоснованности и достоверности результатов, выводов и заключения, сформулированных в диссертационной работе

Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов исследований (газожидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектором, ЯМР, in-vitro методы биологического скрининга), имеют высокую степень обоснованности и достоверности, которые подтверждены статистическими результатами и валидацией аналитических методик. Поставленные соискателем цель и задачи исследования сформулированы четко, научная новизна подтверждена заявками на полезные модели. Основные положения выносимые, на защиту убедительны и обоснованы. Для подтверждения полученных результатов материал подкреплен 49 таблицами и 95 рисунками.

Выводы и заключения, сформулированные диссертантом, полностью отражают полученные научные результаты, что в свою очередь подтверждают, что цель и задачи достигнуты.

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

Результаты диссертационной работы имеют определенную степень новизны, так как:

- впервые проведен фармакогностический анализ и стандартизация растительного сырья *Echinops albicaulis* Kar Et Kir.;
- подробно изучен фитохимический состав травы;
- впервые разработана оптимальная технологии заготовки травы *Echinops albicaulis*, условия их сбора, сушки и хранения;
- установлены критерии стандартизации: морфолого-анатомические признаки, фармако-технологические параметры травы *Echinops albicaulis*;
- впервые разработана оптимальная технология получения экстракта *Echinops albicaulis*. Новизна подтверждена патентом на полезную модель № 2582 «Способ получения сухого экстракта из травы *Echinops albicaulis* Kar.et Kir, обладающего антиоксидантной активностью зарегистрированным в Государственном реестре полезных моделей Республики Казахстан 27.12.2017 года;
- впервые подробно изучен химический состав экстракта и выделены и идентифицированы 11 химических соединений: два алкалоида: (эхинорин, эхинопсин), четыре флавоноида: (апигенин, рутин, кверцетин, 7-метоксиапигенин), два тритерпена: (люпеол, 3-О-люпеолацетат), один стероидный гликозид (бета-ситостиролгликозид) и два тиофена: (6,10-триметилдодек-2,6,10-триен, 5-(3-бутен-1-линил)-2,20-тиофен);
- впервые разработан аналитический нормативный документ на лекарственное растительное сырье *Echinops albicaulis*, трава;
- впервые разработан аналитический нормативный документ на лекарственный растительный препарат *Echinops albicaulis*, экстракт;
- впервые разработан аналитический нормативный документ на фармацевтическую субстанцию эхинацин;
- впервые исследована острая токсичность и алергизирующее действия в рамках доклинических испытаний;
- установлена противопрозоидная активность экстракта *Echinops albicaulis* Kar Et Kir., методом *in vitro*;
- подготовлен документ на растительное сырье *Echinops albicaulis*, трава для включения в ГФ РК;
- подготовлен документ на стандартный образец эхинацина для включения в ГФ РК;
- подготовлено регистрационное досье на *Echinops albicaulis*, трава и *Echinops albicaulis*, экстракт для государственной регистрации.

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

5. Оценка внутреннего единства полученных результатов

Научное исследование Кийекбаевой Л.Н., имеет логическое внутреннее единство, разделы и положения диссертационной работы 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 лекарственного растительного сырья (*Echinops albicaulis*, трава) до выпуска лекарственного растительного препарата (*Echinops albicaulis*, экстракт и фармацевтическая субстанция эхинарин).

6. Направленность полученных результатов на решение соответствующей актуальной проблемы

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

На основании проведенных полномасштабных научных исследований изучаемого объекта, диссертантом разработана и внедрена методология полного цикла – от заготовки сырья, получения лекарственного растительного препарата (экстракт, фармацевтическая субстанция).

На основании проведенных комплексных исследований лекарственного растительного сырья диссертантом разработан аналитический нормативный документ Республики Казахстан (АНД РК) на растительное сырье *Echinops albicaulis*, трава и лекарственный растительный препарат *Echinops albicaulis*, экстракт и фармацевтическую субстанцию эхинарин.

Таким образом, лекарственное растительное сырье *Echinops albicaulis*, трава обеспечит отечественный фармацевтический рынок Республики Казахстан необходимым сырьевым запасом и разработанные технологии производства экстракта и фармацевтической субстанции позволяют производить их в промышленном масштабе.

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

Основные положения, результаты, выводы и заключения диссертационной работы подтверждены научными работами в изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан - 7, в международных журналах, входящих в базу данных Scopus - 2; в международном журнале, входящий в базу индексирования научных публикации Scopus, Web of Science (Thomson Reuters) - 1; в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации - 3; в материалах международных научно-практических конференций (США, Польша, Украина, Россия, Казахстан) - 7; заявкой на патент на изобретение полезной модели - 1.

8. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации

Диссертационная работа Киекбаевой Л.Н., выполнена на профессиональном научно-методическом уровне, характеризуется как

завершенный труд с 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 диссертационной работы:

- в разделе «Нормативные ссылки» откорректировать ссылки на нормативные документы Республики Казахстан;

- унифицировать обозначения и сокращения по всему тексту с разделом «Обозначения и сокращения»;

- дополнить резюмирующую часть первой главы диссертационной работы: глубже раскрыть актуальность темы;

- во второй главе все методы и методики исследования классифицировать по объектам;

1) для исследования лекарственного растительного сырья;

2) для исследования экстракта;

3) для исследования фармацевтической субстанции.

4) для исследования «in vivo»;

- во второй главе фармакопейные реактивы указать в соответствии с требованиями ГФ РК, нефармакопейные – привести описание их приготовления;

- в третьей главе на странице 41 привести подробное описание заготовки растительного сырья с указанием температуры и влаги;

- в шестой главе дополнить резюмирующей частью.

Однако вышеуказанные замечания не снижают научного и практического значения рецензируемой диссертационной работы.

9. Заключение

Диссертационная работа Киекбаевой Л.Н., на тему «*Echinops L.* туысы түрлерінің өсімдік шикізатынан алынған экстрактың технологиясын жасау және стандарттау», представленная на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства» представляет собой квалифицированный, завершенный научный труд. По актуальности, объёму выполненных работ, научной новизне, практической значимости полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D074800 - «Технология фармацевтического производства» а ее автор - Киекбаева Лашын Нуртасовна заслуживает присуждения ученой степени доктора философии (PhD).

Рецензент, к.фарм.н.,

главный эксперт ЦСГФ РК и ФЕАЭС

Дуйсенбекова Д.Б.

