

РЕЦЕНЗИЯ

на диссертационную работу Бекболатовой Эльмиры Нышанбаевны по теме: «Технологические аспекты разработки и критерии стандартизации фитосубстанций на основе боярышника алмаатинского *Crataegus almaatensis*», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110400 – «Фармация»

1. Актуальность темы исследования

В современной экономике глобализация мировой хозяйственной деятельности является одной из ведущих тенденций развития, и Казахстан стремится наиболее полно использовать открывающиеся возможности участия в процессе межгосударственной кооперации, создании с другими странами Единого экономического пространства - Евразийского экономического сообщества (ЕврАзЭС).

Коллегией Евразийской экономической комиссии предъявляются определенные требования к качеству лекарственных растительных препаратов.

Учитывая вышеизложенное, перед казахстанской фармацевтической промышленностью стоит ответственная задача по разработке лекарственных средств, не уступающих по качеству препаратам, производимым в странах ЕврАзЭС. Решению поставленной задачи будет способствовать и реализация Государственной программы индустриально-инновационного развития Республики Казахстан на 2015-2019 гг.

Болезни системы кровообращения - доминирующая причина преждевременной смертности, заболеваемости и инвалидизации населения во всем мире, в том числе и в Казахстане. Эксперты ВОЗ прогнозируют дальнейший рост сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Соответственно влияние ССЗ на уровень здоровья населения вызывает необходимость дальнейшего поиска новых источников получения биологически активных веществ (БАВ), производства оригинальных препаратов и расширение номенклатуры лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

В связи с этим можно предположить, что перспективным источником получения новых лекарственных средств является эндемический боярышник алмаатинский (*Crataegus almaatensis*), произрастающий в Казахстане и имеющий достаточную сырьевую базу.

В связи с вышеизложенным, исследования по разработке фитосубстанций из растительного сырья боярышника алмаатинского (*Crataegus almaatensis*), создание лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, доступных широким слоям населения, эффективных и безопасных при их длительном применении, являются актуальной задачей фармацевтической науки.

Учитывая, что одной из главных задач государства в фармацевтической отрасли остается создание условий для импортозамещения фармацевтической продукции на базе современных технологий в

соответствии с международными стандартами GMP, диссертационные исследования Бекболатовой Эльмиры Нышанбаевны являются актуальными.

2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям

Диссертационная работа Бекболатовой Э. Н. является завершенным научным трудом, изложенным на 148 страницах машинописного текста в компьютерном наборе, содержит 30 таблиц, 52 рисунка, список литературы, включающий 296 источников, а также 81 приложений. Работа состоит из введения, обзора литературы, раздела, посвященного описанию материалов и методам исследования, 3 разделов собственных исследований, выводов и заключения.

В введении диссидентант обосновал актуальность темы научной работы, определил цель и задачи исследований, обозначил объекты и методы исследований, научную новизну и практическую значимость.

В первой главе соискатель акцентировал внимание на современных аспектах создания фитопрепаратов сердечно-сосудистого профиля по принципам GxP, оценил состояние современной казахстанской фармацевтической отрасли. Эльмирой Нышанбаевной приведены статистические данные, отражающие объективную картину динамики развития казахстанской фарминдустрии с конкретизацией объемов производства фитопрепаратов.

Автор пояснил необходимость в разработке новых оригинальных импортозамещающих лекарственных средств на основе растительного сырья флоры Казахстана с целью оптимизации национальной политики лекарственного обеспечения, повышения качества и доступности лекарственной помощи населению Республики Казахстан.

Диссидентантом представлен обзор растений флоры Казахстана, применяющихся при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы, проанализированы данные зарубежных и отечественных исследователей по общей характеристике растений рода боярышник, их ареала, фитохимического состава и фармакологической активности.

Для видов боярышника, произрастающих на территории Республики Казахстан, представлены данные по сырьевому запасу.

Во второй главе обозначены:

- объекты исследования (плоды, цветки и листья *Crataegus almaatensis*, жидкие, густые экстракты (плодов, цветков и листьев), капсулы под условным названием «Сердофит»);

- методы исследования (стандартные физические, физико-химические, фармакогностические, фармако-технологические, фармакологические, биологические, статистические фармакопейные и нефармакопейные методы).

В третьей главе работы диссидентантом представлена технология и валидационная оценка технологии сбора, обработки, сушки и хранения сырья (плодов, цветков и листьев) боярышника алмаатинского в рамках GACP (Надлежащая практика культивирования и сбора исходного сырья растительного происхождения). На основании экспериментальных данных по определению содержания процианидинов, флавоноидов и количества

экстрактивных веществ предложены оптимальные условия и сроки сбора лекарственного растительного сырья (ЛРС).

Для обеспечения надлежащего качества растительного сырья автором разработаны общие подходы внедрения практики сбора, обработки, сушки и хранения растительного сырья на казахстанском фармацевтическом предприятии - ТОО «ФитОлеум» в соответствии с требованиями GACP.

Выявлены отличительные диагностические макро-, микроскопические признаки трех видов сырья (плодов, цветков и листьев) боярышника алмаатинского (*Crataegus almaatensis*) в сравнении с официальными видами *Crataegus L.*, проведен их сравнительный фитохимический анализ. С поискателем установлено, что качественный состав БАВ сопоставим в сравниваемых видах растений, количественное содержание суммы фенольных соединений в листьях *Crataegus almaatensis* в 1,5 раза и в цветках в 1,2 раза превосходит содержание полифенолов в официальном виде.

С целью обоснования выбора оптимального способа экстрагирования целевой группы активных веществ из лекарственного растительного сырья диссертантом изучены фармако - технологические параметры сырья (плодов, цветков и листьев) боярышника алмаатинского (удельная масса, объемная масса, насыпная масса, пористость, порозность, свободный объем слоя сырья, коэффициент поглощения экстрагента).

На основании проведенных долгосрочных испытаний установлен срок хранения для каждого вида сырья.

Четвертая глава диссертации посвящена технологическим аспектам получения и стандартизации фитосубстанций боярышника алмаатинского.

Представлены авторские разработки оптимальной технологии получения и стандартизации экстрактов сырья (плодов, цветков и листьев) боярышника алмаатинского, а также результаты токсико-фармакологических исследований полученных экстрактов.

Данные доклинических испытаний подтвердили возможность использования экстрактов боярышника алмаатинского в качестве активных фармацевтических субстанций при разработке новых лекарственных форм ввиду их малой токсичности (V класс токсичности). Выявленная антиоксидантная активность экстрактов боярышника алмаатинского позволила диссертанту предложить изучаемые объекты в качестве дополнительного источника антиоксидантных фитосубстанций.

Результаты валидации технологического процесса получения экстрактов из ЛРС боярышника алмаатинского позволили произвести трансфер технологии в опытно-промышленные масштабы на фармацевтическом предприятии ТОО «ФитОлеум» (Казахстан).

Пятая глава раскрывает особенности процедуры разработки лекарственной формы - капсул под условным названием «Сердофит».

Проведенный маркетинговый анализ фармацевтического рынка и мониторинг Реестра лекарственных средств МЗ РК позволили диссидентанту определиться с наиболее предпочтительной (с точки зрения сохранности активности БАВ и степени их высвобождения из фитосубстанций) лекарственной формой – капсулы.

На основании требований руководства Европейского Союза по качеству и подхода «Quality by design» Э. Н. Бекболатовой разработан рациональный состав и оптимальная технология получения капсул. Экспериментально (моделированием *in vitro*) установленная совместимость активных и вспомогательных веществ, подтверждена данными долгосрочных испытаний стабильности. При фармацевтической разработке использованы широко применяемые в промышленности, описанные в ряде фармакопей, эксципиенты: лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, вода очищенная.

Диссертантом разработаны критерии стандартизации, проведена оценка качества капсул «Сердофит» в соответствии с требованиями ГФ РК, установлен срок хранения.

Стабильность препарата в условиях долгосрочных испытаний при температуре 25 ± 2 °C, относительной влажности 65 ± 5 % исследована на трех опытно-промышленных сериях, произведенных на площадке ТОО «Абди Ибрахим Глобал Фарм» (г. Алматинская обл., Казахстан). Производственный процесс валидирован, все этапы воспроизводимы, что подтверждено качеством готового продукта, соответствующего требованиям спецификации. На основании проведенных исследований по фармацевтической разработке разработан и утвержден опытно-промышленный регламент на производство капсул «Сердофит» в ТОО «Абди Ибрагим Глобал Фарм», а также разработан нормативно-технический документ «СТАНДАРТ ОРГАНИЗАЦИИ на капсулы «Сердофит» СТ ИП 850809401841-01-2018» и согласован с ТОО «ОО Казахстанская Академия питания».

Использование маркетинговых исследований и экономико-статистических методов позволило соискателю разработать Технико-экономическое обоснование с предполагаемой окупаемостью в течение трех лет при рентабельности 30% и оценить себестоимость готового продукта, равную 675 тг, цену реализации - 877 тг.

Таким образом, экономическая целесообразность производства препарата на основе лекарственного растительного сырья боярышника алматинского предполагает участие в реализации политики импортозамещения качественными, безопасными, эффективными и доступными фармацевтическими препаратами.

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 6D110400 – «Фармация».

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

Высокую степень обоснованности и достоверности результатов, выводов и заключения подтверждают результаты диссертационной работы, полученные с использованием современных методов научных исследований (стандартные физические, физико-химические, фармакогностические,

фармако-технологические, токсико-фармакологические, биологические, статистические фармакопейные и нефармакопейные).

Достоверность и обоснованность результатов, выводов и заключения диссертации подтверждены доказательной базой экспериментальных исследований, методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий. Для наглядности и подтверждения полученных результатов фактический материал подкреплен 30 таблицами и 52 рисунками. Выводы и заключение, сформулированные соискателем, полностью отражают полученные научные результаты, а решение поставленных задач подтверждает достижение цели.

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

В диссертационной работе Э.Н. Бекболатовой необходимо выделить следующие результаты, обладающие высокой степенью («впервые») научной новизны:

- проведены полномасштабные фармакогностические и фармако-технологические исследования и стандартизация сырья (плоды, цветки и листья) ранее неизученного эндемического вида *Crataegus almaatensis* и установлено его соответствие требованиям Государственной Фармакопеи Республики Казахстан (ГФ РК). Установлены макро-, микроскопические особенности *Crataegus almaatensis* в сравнении с официальными видами *Crataegus L.* В результате фитохимического исследования сырья *Crataegus almaatensis* выявлено и идентифицировано 22 соединения: 12 флавоноидов и 10 фенольных кислот. Сравнительный анализ полифенольного состава экстрактов сырья *Crataegus almaatensis* и официального вида *Crataegus oxyacantha*, показал, что содержание суммы фенольных соединений в листьях казахстанского вида боярышника в 1,5 раза и в цветках в 1,2 раза превосходит содержание в сравниваемом объекте;

- разработана оптимальная технология экстрагирования сырья *Crataegus almaatensis* инновационным способом с применением интенсификации технологического процесса, позволяющая получить продукт фармакопейного качества с максимальным выходом биологически активных веществ (БАВ). Новизна подтверждена патентом на полезную модель № 2740 «Способ получения экстракта жидкого и экстракта густого из плодов боярышника алмаатинского *Crataegus almaatensis*», зарегистрированным в Государственном реестре полезных моделей Республики Казахстан 02.04.2018 года;

-изучены острая, подострая токсичность, свойства ингибиования свободных радикалов фитосубстанций *Crataegus almaatensis* , установлены их безопасность, высокая антиоксидантная активность и возможность применения их в практической медицине и фармации;

- проведены исследования по разработке технологии капсул «Сердофит» на основе фитосубстанций (экстрактов плодов, листьев и цветков) *Crataegus almaatensis* (положительное решение на выдачу патента на полезную модель: заявка на изобретение № 2017/0363.1 от 28.04.2017 года «Способ получения

композиции для профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы»).

5. Оценка внутреннего единства полученных результатов

Диссертационное исследование Э.Н. Бекболатовой выполнено на базе единой концепции, которая логично объединяет цели и задачи, применяемые методы анализа и исследования; полученные результаты, сформированные на их основе выводы и разработанные рекомендации. Структура работы в логической последовательности решает ключевые задачи по исследованию научных объектов, соответствует цели и задачам диссертационной работы, запланированных автором для решения поставленных задач.

6. Направленность полученных результатов на решение соответствующей актуальной проблемы

Диссертационная работа Бекболатовой Э.Н. посвящена решению актуальной проблемы фармацевтической отрасли Республики Казахстан – созданию лекарственной формы с сохранением БАВ с целью расширения номенклатуры отечественных лекарственных средств для дальнейшего импортозамещения.

Внедрение в практическую фармацию новых источников лекарственных средств на основе сырья (плодов, цветков и листьев) *Crataegus almaatensis*, имеющего достаточную сырьевую базу на территории Казахстана, разработка фитосубстанций и фармацевтического продукта на их основе, соответствует задачам Государственной программы индустриально-инновационного развития Республики Казахстан на 2015-2019 годы в развитии казахстанской фармацевтической промышленности.

На основании проведенных комплексных фармакогностических исследований изучаемых объектов (сырья, фитосубстанций), доктором разработаны спецификация качества и проект АНД РК на все виды сырья и фитосубстанции (экстракты жидкие и густые) *Crataegus almaatensis*.

Соискателем разработана оптимальная технология экстрагирования сырья *Crataegus almaatensis* новым способом с применением интенсификации технологического процесса, позволяющая получить продукт фармакопейного качества с максимальным высвобождением БАВ и предложена к внедрению на ТОО «ФитОлеум» (г. Есик, Республика Казахстан).

Э.Н. Болатбековой разработаны и утверждены лабораторные и опытно-промышленные регламенты:

- на получение и производство экстрактов (жидких и густых) на основе сырья (плодов, цветков и листьев) *Crataegus almaatensis* на ТОО «ФитОлеум» (г. Есик, Республика Казахстан);
- на производство капсул «Сердофит» в ТОО «Абди Ибрагим Глобал Фарм» (Алматинская область, Республика Казахстан).

Технология производства и методики контроля качества капсул «Сердофит» из экстрактов ЛРС *Crataegus almaatensis* успешно апробированы

композиции для профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы»).

5. Оценка внутреннего единства полученных результатов

Диссертационное исследование Э.Н. Бекболатовой выполнено на базе единой концепции, которая логично объединяет цели и задачи, применяемые методы анализа и исследования; полученные результаты, сформированные на их основе выводы и разработанные рекомендации. Структура работы в логической последовательности решает ключевые задачи по исследованию научных объектов, соответствует цели и задачам диссертационной работы, запланированных автором для решения поставленных задач.

6. Направленность полученных результатов на решение соответствующей актуальной проблемы

Диссертационная работа Бекболатовой Э.Н. посвящена решению актуальной проблемы фармацевтической отрасли Республики Казахстан – созданию лекарственной формы с сохранением БАВ с целью расширения номенклатуры отечественных лекарственных средств для дальнейшего импортозамещения.

Внедрение в практическую фармацию новых источников лекарственных средств на основе сырья (плодов, цветков и листьев) *Crataegus almaatensis*, имеющего достаточную сырьевую базу на территории Казахстана, разработка фитосубстанций и фармацевтического продукта на их основе, соответствует задачам Государственной программы индустриально-инновационного развития Республики Казахстан на 2015-2019 годы в развитии казахстанской фармацевтической промышленности.

На основании проведенных комплексных фармакогностических исследований изучаемых объектов (сырья, фитосубстанций), доктором разработаны спецификация качества и проект АНД РК на все виды сырья и фитосубстанции (экстракты жидкие и густые) *Crataegus almaatensis*.

Соискателем разработана оптимальная технология экстрагирования сырья *Crataegus almaatensis* новым способом с применением интенсификации технологического процесса, позволяющая получить продукт фармакопейного качества с максимальным высвобождением БАВ и предложена к внедрению на ТОО «ФитОлеум» (г. Есик, Республика Казахстан).

Э.Н. Болатбековой разработаны и утверждены лабораторные и опытно-промышленные регламенты:

- на получение и производство экстрактов (жидких и густых) на основе сырья (плодов, цветков и листьев) *Crataegus almaatensis* на ТОО «ФитОлеум» (г. Есик, Республика Казахстан);
- на производство капсул «Сердофит» в ТОО «Абди Ибрагим Глобал Фарм» (Алматинская область, Республика Казахстан).

Технология производства и методики контроля качества капсул «Сердофит» из экстрактов ЛРС *Crataegus almaatensis* успешно апробированы

на фармацевтическом заводе ТОО «Абди Ибрагим Глобал Фарм» (Акт аprobации от 30.03.2018 г.)

Разработан нормативно-технический документ «СТАНДАРТ ОРГАНИЗАЦИИ на капсулы «Сердофит» СТ ИП 850809401841-01-2018» и согласован с ТОО «ОО Казахстанская Академия питания».

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

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

По материалам диссертационной работы опубликовано 29 научных работ, в том числе:

1 статья в международном журнале, входящем в базу данных Scopus и Web of Science Core Collection (в журнале Open Chemistry с импакт-фактором равным 1,425);

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

17 тезисов на международных научно-практических конференциях (Польша, Ирландия, США, Иран, Россия, Украина, Таджикистан, Узбекистан, Казахстан);

2 статьи в международных журналах (Россия);

1 патент на изобретение полезной модели;

1 заявка на патент на изобретение с положительным решением.

8. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации

Рецензируемая работа оценивается положительно. Однако имеются некоторые замечания:

- в разделе «Нормативные ссылки» некорректно ссылаться на ГОСТ 6709-72 Вода дистиллированная. Технические условия (с изм. от 07.09.2010).

Для фармацевтических целей используется «Вода очищенная», «Вода для инъекций», качество которых регламентируется монографиями действующих изданий фармакопей (ГФ РК, ЕФ, ВР, ФСША и др.);

- раздел «Нормативные ссылки» целесообразно дополнить актуальным Приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 15 июня 2018 года № 374 «О внесении изменений в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 18 ноября 2009 года № 736 "Об утверждении Правил проведения экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники";

- подраздел 4.5 «Некоторые аспекты доклинических исследований экстрактов боярышника алмаатинского» целесообразно дополнить ссылкой на международный стандарт GLP;

- в тексте встречаются опечатки и стилистические неточности на страницах: 4, 12, 13, 16, 19, 22, 32, 43, 58, 83, 85, 96, 101, 108, 109, 110, 113, 116, 117;

- разнотечение в указании цены на капсулы «Сердофит» (стр. 119 - 675 тг; стр. 122 - 674 тг).

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

9.Заключение

Диссертационная работа PhD докторанта Бекболатовой Эльмиры Нышанбаевны по теме: «Технологические аспекты разработки и критерии стандартизации фитосубстанций на основе боярышника алмаатинского *Crataegus almaatensis*» на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110400 «Фармация» представляет собой квалифицированный, законченный научный труд, обладает научной новизной с практическим выходом. Внедрение в практическую фармацию новых видов отечественного сырья – плодов, цветков, листьев боярышника алмаатинского, разработка фитосубстанций, и на их основе препарата «Сердофит», капсулы вносит определенный вклад в развитие казахстанской фармацевтической науки и промышленности.

Несомненно, положительным моментом является внедрение результатов исследований в учебный процесс по фитохимическому анализу ЛРС и фармакогнозии в Школе Фармации и фармацевтических наук, Тринити Колледж Дублин, (г. Дублин, Ирландия/School of Pharmacy and Pharmaceutical sciences, Trinity College Dublin); Кафедры фармакогнозии с курсом лекарственных растений Медицинского университета Люблин (Department of Pharmacognosy with Medical plant unit, Medical University of Lublin), г. Люблин, Польша.

По поставленной цели, задачам, объему экспериментальной части исследования, научной новизне, практической значимости и полученным результатам, научная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени PhD по специальности 6D110400 – «Фармация», а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора философии (PhD).

Рецензент, проректор по науке,
заведующая кафедрой
технологии лекарственных форм
ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России
д.ф.н., профессор



Е.В. Флисюк

Подпись руки Флисюк Е.В.

удостоверяю 07.11.2018

Начальник отдела документации Граф Павлов И.В.

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России