

РЕЦЕНЗИЯ

доктора химических наук, профессора, академика Казахстанской национальной академии естественных наук Патсаева Анапии Каныбековича на диссертационную (PhD) работу Сатмбековой Динары Канатовны на тему «Разработка состава и стандартизация мягких лекарственных форм на основе цикория обыкновенного (*Cichorium intybus L.*)», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110400 – «Фармация»

1. Актуальность темы исследования

В настоящее время одной из актуальных задач фармацевтической науки в Республике Казахстан является создание и внедрение импортозамещающих лекарственных средств, в том числе лекарственных препаратов из растительного сырья. Создание и внедрение конкурентоспособных импортозамещающих лекарственных средств, с одной стороны, будет способствовать успешной реализации Государственных программ развития здравоохранения РК «Денсаулык» на 2016-2019 годы, Национальной политики лекарственного обеспечения и Стратегического плана Министерства здравоохранения Республики Казахстан на 2017-2021 гг. и Государственной программы по форсированному индустриально-инновационному развитию Республики Казахстан от 25.12.2014 № 984. (с изменениями и дополнениями). Также актуальность подобных исследований обусловлена и тем, что в соответствии с прогнозом ВОЗ, через 15-20 лет доля фитопрепаратов в общем ассортименте лекарственных средств может возрасти до 60%. Данный прогноз объясняется стратегией ВОЗ в области народной медицины 2014-2023 гг.

В этом отношении особый интерес представляет лекарственное растительное сырье *Cichorium intybus L.* Его востребованность обусловлена высоким содержанием различных полезных компонентов. В частности, корни *Cichorium intybus L.* содержат полисахарид инулин, гликозиды интибин, илактучин, фруктозу, пектиновые вещества, жирные кислоты (линолевая, пальмитиновая, линоленовая, стеариновая), стерины (α -амирин, таракастерол, β -ситостерол), смолы и холин.

Таким образом, *Cichorium intybus L.*, содержащий вышеперечисленные биологически активные соединения, является ценным источником антидиабетических, желчегонных, тонизирующих, антиоксидантных, антимикробных, противовоспалительных фитопрепаратов, а его более углубленное изучение позволит в ближайшем будущем создать лекарственный препарат, обладающий широким спектром терапевтического действия.

2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям

Результаты и доказательная база, полученные в ходе многочисленных исследований, представленных в диссертационной работе Сатмбековой Д.К. связана с приоритетными направлениями развития фармацевтической науки.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематическим планом кафедры Технологии лекарств и инженерных дисциплин Школы фармации АО «Национальный медицинский университет» по инициативной теме «Современные технологии и производство лекарственных средств» с регистрационным номером № 0118РКИ0240 (816-04-01-09 от 26.02.2018 г.), которая способствует выполнению общегосударственного направления по развитию фармацевтической промышленности, снижению импортозависимости и выходу отечественных производителей на внешние рынки.

К наиболее важным результатам работы следует отнести следующее:

- в вводной части диссертантом обозначены цель и задачи научных исследований, обоснована актуальность темы диссертационной работы, ее научная новизна и практическая значимость;

- диссертант проанализировал данные зарубежных, отечественных исследователей растения *Cicorium Intybus L.* и проанализировал применение в официальной и традиционной медицине. Диссертант определил дальнейшую направленность научной работы, разработке лекарственных форм на основе активной фармацевтической субстанции, полученной из растения *Cicorium Intybus L.*;

- во второй главе обозначены: объекты исследования растения *Cicorium Intybus L.*; 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 *Cicorium Intybus L.*, *корень*, условия ее сбора, сушки и хранения. Проведены фармакогностические исследования растения *Cicorium Intybus L.* Соискателем впервые выделено и установлено новое индивидуальное вещество 28β-гидрокситаракостерол, выделены и идентифицированы известные вещества: усниновая кислота, β-ситостерин;

- в четвертой главе диссертантом показана оптимальная технология получения экстракта густого углекислотного из корня *Cicorium Intybus L.* Новизна подтверждена патентом на полезную модель № 2993 «Способ получения густого углекислотного экстракта из корня *Cicorium Intybus L.*, зарегистрированным в Государственном реестре полезных моделей Республики Казахстан 30.07.2018 года. Показаны результаты исследований острой и подострой токсичности и биологической активности экстракта густого углекислотного корня *Cicorium Intybus L.* и усниновой кислоты и установлена возможность их использования в качестве источника получения фармацевтической субстанции;

- В пятой главе показаны результаты исследований по разработке и стандартизации лекарственных форм – гелей на основе *Cicorium Intybus L.* Представлены результаты токсико-фармакологических исследований готовых лекарственных форм *Cichorium Intybus L.*

Научные исследования растительного сырья выполнены на базе:

- университета им С. Д. Асфендиярова (кафедра технологии лекарств и инженерных дисциплин Школы фармации КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова);
- ТОО «Фито-аромат», Республика Казахстан;
- ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ»», Республика Казахстан;
- ТОО «ФитОлеум», Республика Казахстан;
- университета Миссисипи, школа фармации Национального центра научных исследований натуральных продуктов (г. Оксфорд США);
- Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета (Российская Федерация, г. Санкт-Петербург).

Таким образом, из полученных результатов исследований диссертанта следует, что данная научная работа по своим целям, задачам, методологии проведения исследования и полученным результатам полностью соответствует требованиям, предъявляемым к PhD диссертациям по специальности 6D110400 – «Фармация».

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

Обоснованность и достоверность результатов и выводов диссертационной работы не вызывает сомнений и основана на экспериментальном материале, критическом анализе собственных экспериментальных данных, широким использованием современных физико-химических методов исследований, включающих газожидкостную хроматографию с масс-спектрометрическим детектором, ЯМР, *in vitro* методы биологического скрининга. Поставленные соискателем цель и задачи исследования сформулированы четко, научная новизна подтверждена заявками на полезные модели. Основные положения выносимые, на защиту убедительны и обоснованы. Используемые для решения поставленных задач

современные методы исследования позволяют обоснованно и аргументировано сформулировать выводы и заключения.

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

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

- проведено фармакогностическое исследование и стандартизация корня *Cichorium Intybus L.*, и установлены макроскопические и микроскопические признаки;
- подробно изучен фитохимический состав травы и корня;
- разработана оптимальная технологии заготовки корня *Cichorium Intybus L.*, условия их сбора, сушки и хранения;
- установлены критерии стандартизации: морфолого-анатомические признаки, фармако-технологические параметры корня *Cichorium Intybus L.*;
- разработана оптимальная технология получения экстракта густого углекислотного *Cichorium Intybus L.* Новизна подтверждена патентом на полезную модель № 2993 «Способ получения густого углекислотного экстракта из корня *Cichorium Intybus L.*, зарегистрированным в Государственном реестре полезных моделей Республики Казахстан 30.07.2018 года;
- разработан проект аналитического нормативного документа на лекарственное растительное сырье: *Cichorium intybus L.*, корень;
- подробно изучен химический состав экстракта густого углекислотного;
- выделено и установлено новое вещество из корня *Cichorium intybus L.*: 28 β -гидрокситаракостерол, выделены и идентифицированы два ранее известные вещества из корня *Cichorium intybus L.*: кислота усниновая, β -ситостерина;
- разработана оптимальная технология получения экстракта густого углекислотного корня *Cichorium Intybus L.* фармакопейного качества для применения в качестве фитосубстанций. Новизна подтверждена патентом на полезную модель №2993 от 30.07.2018 г., зарегистрированным в Государственном реестре полезных моделей Республики Казахстан;
- разработан проект аналитического нормативного документа на лекарственный растительный препарат *Cichorium intybus L.*, экстракт густой;
- разработан проект аналитического нормативного документа на фармацевтическую субстанцию кислота усниновая;
- проведена фармацевтическая разработка и стандартизация лекарственных форм: гелей на основе экстракта густого углекислотного корня *Cichorium Intybus L.* и фармацевтической субстанций: кислоты усниновой, выделенной из экстракта густого углекислотного корня *Cichorium Intybus L.*;
- исследована острая токсичность и местнораздражающее действие в рамках доклинических испытаний;
- установлено анальгезирующее действие экстракта густого углекислотного корня *Cichorium Intybus L.*;
- установлено противовоспалительное действие экстракта густого углекислотного корня *Cichorium Intybus L.*;

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

Поставленные цели и задачи подтверждаются полученными результатами и выводами исследования, актуальность и научная новизна, практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту, объединены внутренним единством и логической последовательностью полученных результатов. Организация, объем, и методы

исследования соответствуют 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

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

На основании проведенных комплексных исследований лекарственного растительного сырья диссертантом разработан проект аналитического нормативного документа Республики Казахстан (АНД РК) на растительное сырье *Cichorium Intybus L.*, корень и лекарственный растительный препарат *Cichorium Intybus L.*, экстракт густой, фармацевтическую субстанцию: кислота усниновая, также лекарственных форм: гелей.

Таким образом, полученные автором научные результаты являются достаточным научным вкладом в систему отечественного фармацевтического производства лекарственных препаратов.

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: опубликовано 19 работ, в том числе: 1 статья в международном журнале, входящем в базу данных Scopus, Web of Science Core Collection; 4 - статьи в журналах, рекомендованных комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан; 5 - тезисов на международных научно-практических конференциях; 1 статья в издании входящем в базу РИНЦ; 1 - патент на полезную модель №2993 от 30.07.2018 г., зарегистрирован в Государственном реестре полезных моделей Республики Казахстан; 1 акт внедрения в ТОО «ППП «ЖАНАФАРМ»».

Основные положения диссертационной работы доложены на следующих международных конференциях: Клиническая фармация: международный опыт и особенности развития в здравоохранении Казахстана» в рамках международной научно-практической конференции «85 лет КазНМУ: достижения и перспективы», 2015, г. Алматы; III Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Наука и медицина: современный взгляд молодежи» – 2016, 21-22 апреля, г. Алматы; Satmbekova, D.K. Phytochemical and Biological Evaluation of *Cichorium intybus L.*/Satmbekova Dinara, Radhakrishnan Srivedavyasari^b, Omarova Roza^a, Datkhayev Ubaidulla^a, Samir A Ross (Апрель, 2017 г) 17th Annual Oxford International Conference on the Science of Botanicals; Международной научно-практической конференции, посвященной памяти Р. Дильбарханова «Формирование и перспективы развития научной школы фармации: преемственность поколений (16 июня, 2018 г.), г. Алматы.

8. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации

Несмотря на имеющиеся достоинства работы в диссертации имеются орфографические и стилистические ошибки;

Хотелось бы отметить, что для полноты, можно было бы привести в диссертации доказательство химического строения нового вещества и идентификацию известных соединений, с указанием характерных сигналов в спектрах ¹H и ¹³C ЯМР, а также характерных взаимодействий в двумерных спектрах. В диссертации же приводятся только сами спектры веществ без описаний характерных сигналов и говорится о выделении нового соединения - 28β-гидрокситаракостерола.

Однако следует сказать, что указанные выше недостатки не влияют на теоретические и практические результаты диссертации, легко устранимы и не снижают достоинства диссертационной работы.

9. Заключение

Рецензируемая диссертационная работа Сатмбековой Д.К., на тему «**Разработка состава и стандартизация мягких лекарственных форм на основе Цикория обыкновенного (*Cichorium intybus L.*)**», является законченным, научным трудом, и соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110400 – «Фармация», а ее автор – Сатмбекова Динара Канатовна, заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD).

Доктор химических наук,
профессор, академик
Казахстанской национальной
академии естественных наук



Патсаев А.К.



Заверю
Директор ТОО, Центр
непрерывного профес-
сионального развития
Сейф Жамбылбекова Л.Д.