

РЕЦЕНЗИЯ

на диссертационную работу **Жунусовой Майры Абыловны** «**Фармацевтическая разработка лекарственных средств из растительного сырья *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L.**», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D074800 – технология фармацевтического производства

1. Актуальность темы исследования и ее связь запросами практики и развития науки и техники

Одним из стратегических направлений развития фармацевтики является поиск новых источников биологически активных соединений и создание на их основе эффективных и безопасных лекарственных средств. Растения в качестве сырья для получения препаратов занимают весьма значимую группу. Фармакотерапевтический потенциал фитопрепаратов определяется химической природой веществ, продуцируемых растениями, и достаточно хорошо изучен. Вместе с тем, новые возможности по использованию таких биологически активных веществ связаны с современными достижениями науки в объяснении механизмов их действия, а также технологическими приемами переработки сырья, ранее широко не применяемыми фармацевтической промышленностью. В настоящее время такие подходы способны «открыть второе дыхание» фитопрепаратов и создать предпосылки качественно иного вектора развития этой области лекарствоведения.

Для любого государства особое значение также приобретает изыскание собственных ресурсов, в т.ч. природных, для создания на их основе конкурентоспособных и доступных лекарственных средств. Республика Казахстан обладает весьма разнообразной флорой со значительной сырьевой базой, многолетним опытом, собственными традициями фитотерапии, а также достаточно развитым научно производственным потенциалом в этой сфере.

Все это определяет высокую актуальность исследования перспективных природных источников, к числу которых можно отнести растения семейства ворсянковых, представители которого выбраны диссертантом в качестве объекта изучения: скабиоза бледно-желтая (*Scabiosa ochroleuca* L.) и скабиоза исетская (*Scabiosa isetensis* L.)

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Жунусовой Майры Абыловны, посвященная фармацевтической разработке лекарственных средств из указанного растительного сырья, полностью отвечает запросам современной науки и практики и соответствует приоритетным задачам национального здравоохранения.

2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям.

В качестве основных научных результатов рецензируемого проекта, укладываемых в рамки требований, предъявляемых к диссертациям на соискание степени доктора философии по специальности – технология фармацевтического производства, можно выделить следующие:

1). Изучены сырьевые запасы *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L. на территории Центрального Казахстана, установлены эксплуатационный запас скабиозы бледно-желтой – 31,25 ц, объем возможного сбора – 18,75 ц., эксплуатационный запас скабиозы исетской – 87,83 ц, объем возможного сбора сырья – 52,70 ц.

2). Установлены параметры идентификация и нормы качества лекарственного растительного сырья скабиозы бледно-желтой (*S. ochroleuca* L.) и скабиозы исетской (*Scabiosa isetensis* L.), разработаны проекты аналитического нормативного документа на лекарственное растительное сырье «Скабиоза бледно-желтая, трава» и «Скабиоза исетская, трава».

3). Установлены параметры технологического процесса получения углекислотных экстрактов из травы скабиозы бледно-желтой, скабиозы исетской: рабочее давление – 69-72 атмосфер, температура – 18-21°C, время экстракции 18 часов. Определен выход экстрактивного комплекса: для *S. isetensis* – 0,57%, *S. ochroleuca* – 0,46%.

4). Определен компонентный состав CO₂-экстрактов скабиозы бледно-желтой, скабиозы исетской, включающий α-сантонин, 1.8-цинеол, монотерпеновые кетоны в виде стереоизомеров α- и β- туйона, *n*-гексадекановая кислота, кампестерол, стигмастерол, гексадекановой кислоты этиловый эфир, линоленовой кислоты этиловый эфир. Идентифицированы терпены и их производные: ароматический монотерпен *o*-цимен, моноциклический монотерпен 4-терпиненил ацетат, α-терпенилацетат, монотерпеновый циклический спирт, цис-сабиненгидрат; терпинен-4-ол.

5). Разработана технологическая и аппаратурные схемы производства углекислотных экстрактов из *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L. Разработаны проекты опытно-промышленных регламентов на производство углекислотных экстрактов *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L.

6). Установлены показатели и нормы качества углекислотных экстрактов на основании ИК-, УФ-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии, ТСХ, ВЭЖХ, минерального анализа золы, качественных реакций. Описаны физико-химические и спектральные показатели α-сантонина в экстрактах. Разработан проект АНД на лекарственные средства: «Скабиозы бледно-желтой экстракт углекислотный» и «Скабиозы исетской экстракт углекислотный». Определен срок хранения углекислотных экстрактов скабиозы бледно-желтой и скабиозы исетской – 18 месяцев (время наблюдения).

7). Установлен уровень цитотоксичности углекислотного экстракта скабиозы исетской в опытах *in vitro* – в концентрации 10 и 5 мг/мл смертность личинок – 78-88%, нетоксичная концентрация – 1 мг/мл. Выявлена антимикробная активность углекислотного экстракта *S. ochroleuca* в отношении к штаммов *St.aureus* 0586, и умеренную антимикробную активность по отношению к штаммам *E.coli* (0524), *B.subtilis* 6633, *C.albicans* (0475), *C.albicans* (НИЦ 1).

Показано наличие антиоксидантной активности спиртового и водного экстрактов *Scabiosa ochroleuca* L., отхода углекислотной экстракции.

Полученные научные результаты характеризуются высокой теоретической и практической ценностью.

3. Степень обоснованности и достоверности результатов, положений, выводов и заключений соискателя, сформулированных в диссертации.

Достоверность основных положений, выносимых на защиту, выводов, сформулированных в диссертации, обеспечена значительным объемом экспериментального материала, набором корректных технологических, физико-химических, химических, биофармацевтических методов исследований, использованных автором. Методология исследования строится на комплексном подходе и принципах биофармации, рациональность предлагаемых автором технических решений подтверждается оценкой биологической активности разрабатываемых продуктов. Высокой оценки также заслуживает сквозной стандартизации – от сырья до готовой фармацевтической субстанции.

Полученные данные легли в основу проектов нормативной документации, позволяющей идентифицировать и определять качество лекарственного растительного сырья, СО₂-экстрактов. Автором предложены и обоснованы оптимальные параметры технологического процесса выделения экстрактивных комплексов скабиозы бледно-желтой и скабиозы исетской, которые апробированы в производственных условиях.

4. Степень новизны материалов диссертации очевидна и заключается в том, что автором впервые проведена оценка сырьевых запасов *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L. на территории Карагандинской области, обоснованы технология заготовки сырья и его параметры. Автором впервые получены углекислотные экстракты скабиозы бледно-желтой и скабиозы исетской, исследован их компонентный состав и отработана технология получения.

Научный приоритет выполненных исследований защищён 2 изобретениями:

1) Патент на изобретение 33430, МПК А61К 36/35 (2006.01), А61К 133/00 (2006.01), А61К 31/04 (2006.01), В01D 11/00 (2006.01). «Способ получения СО₂-экстракта из *Scabiosa ochroleuca* (L.) обладающего противомикробной активностью».

2) Патент на изобретение 33431, МПК А61К 36/35 (2006.01), А61К 133/00 (2006.01), А61К 31/04 (2006.01), В01D 11/00 (2006.01). «Способ получения СО₂-экстракта из *Scabiosa isetensis* (L.), обладающего цитотоксической активностью».

5. Оценка внутреннего единства полученных результатов

Полученные Жунусовой Майрой Абыловной результаты исследований характеризуются внутренним единством, направленным на достижения поставленной цели. Диссертационная работа выполнена в соответствии с целями и задачами исследования. Все разделы логически взаимосвязаны и вытекают друг из друга. Заключение основано на полученных научных результатах, которые свидетельствуют об успешном решении всех поставленных задач. Общая цель исследования, сформулированная в диссертации, достигнута.

Диссертация построена традиционно, хорошо иллюстрирована, легко и с интересом читается.

Направленность работы полностью соответствует заявленной по специальности 6D074800 – технология фармацевтического производства.

6. Направленность полученных соискателем результатов на решение соответствующей актуальной проблемы, теоретической или прикладной задачи.

Проведенные соискателем исследования по созданию лекарственных средств на основе скабиозы бледно-желтой и скабиозы исетской вносят существенный вклад в решение актуальной проблемы – обеспечению населения и здравоохранения Республики Казахстан эффективными, доступными и безопасными лекарственными средствами. Материалы диссертации представляют несомненный практический интерес и могут быть рекомендованы в качестве элементов регистрационного досье на новые лекарственные средства. Считаю целесообразным продолжение работы с целью внедрения предлагаемых продуктов в практическую медицину.

Теоретическая значимость работы заключается в развитии методологии разработки биологически активных продуктов, получаемых из природного сырья методом углекислотной экстракции.

Диссертация также представляет несомненный интерес и перспективу в качестве материалов для подготовки фармацевтических специалистов научно

7. Подтверждение достаточной полноты публикаций основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации

Основное содержание диссертационной работы Жунусовой М.А. изложено в 21 опубликованных работах, в том числе 3 – в изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК; 1 статье – в международном научном издании, входящим в международную базу данных Web of Science Core Collection (Clarivate Analytics) и Scopus (импакт-фактор 0,46); 6 – в материалах международных конференций, в том числе 4 – в материалах зарубежных конференций.

9. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации:

1) Дискуссионным, по нашему мнению, является корректность и обоснованность весьма категоричной формулировки раздела 1.3 «Углекислотная экстракция – безальтернативный метод получения натуральных экологических продуктов».

1) Некоторые иллюстрации приведены не сразу после упоминания в тексте, как это принято, а ниже на несколько абзацев (рисунки 5, 8, 10, 12, 22, 23, 53 таблицы 2, 3, 7, 9, 19, не подписаны иллюстрации на стр. 76.

2) Автор утверждает, что им «установлены параметры и нормы качества сырья» (задачи 4, 8, с. 123), в то время как по тексту диссертации речь идет об обосновании лишь норм качества. Параметры автор использует стандартные, характерные для соответствующих сырья и лекарственной формы.

3) Излишне, на наш взгляд, приводить в соответствующем разделе (с. 6-7) обозначения общепринятых и широко используемых единиц измерения: г, кг, мл, нм, атм и т.п.

Также имеют место отдельные опечатки, стилистические погрешности, технические (необоснованные разрывы таблиц) и орфографические ошибки.

Указанные замечания не умаляют научную новизну и практическую значимость представленной диссертационной работы и не снижают ее положительной и весьма высокой оценки.

В целом диссертация производит впечатление добротного выполненного научно-практического проекта.

10. Заключение

Таким образом, диссертационная работа Жунусовой Майры Абыловны на тему «Фармацевтическая разработка лекарственных средств из растительного сырья *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L.» представляет собой самостоятельное законченное научное исследование, выполненное на достаточно высоком методическом уровне, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора философии. Автор заслуживает присуждения искомой степени доктора философии по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства».

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных, необходимых для работы диссертационного совета.

Официальный рецензент:

Заведующий кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, доктор фармацевтических наук, доцент

Чучалин В.С.

Сведения об авторе отзыва: Чучалин Владимир Сергеевич, заведующий кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России), доктор фармацевтических наук (14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология, 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), доцент; адрес 634050, г. Томск, Московский тракт, 2/7, электронная почта phtech@ssmu.ru, телефон 8 (3822) 901-101, внутренний 1801, (моб.) 8-913-116-43-43

