

## **ОТЗЫВ**

**официального рецензента на диссертацию Жумашовой Гульсим Токановны на тему: «Фармакогностическое изучение и технологические аспекты создания новых лекарственных средств на основе сырья ревеня сердцевидного (*Rheum cordatum* Losinsk.)», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110400 – «Фармация»**

### **Актуальность темы исследования**

Создание и внедрение конкурентоспособных импортозамещающих лекарственных средств является актуальной задачей фармацевтической отрасли и способствует успешной реализации Стратегического плана Министерства Здравоохранения Республики Казахстан на 2017-2021 гг.

В целях обеспечения снижения зависимости фармацевтического рынка Казахстана от импорта лекарственных препаратов предусмотрено использование собственных растительных ресурсов, создание новых растительных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.

Одним из перспективных источников получения новых лекарственных средств является ремень сердцевидный (*Rheum cordatum* Losinsk.), произрастающий на территории Казахстана, являющийся ценным источником биологически активных веществ и применяющийся в народной медицине.

В связи с вышеизложенным, тема диссертационной работы Жумашовой Г.Т., посвященная фармакогностическому изучению, стандартизации сырья из ревеня сердцевидного и надлежащей разработке лекарственных средств на его основе, является актуальной для фармацевтической науки и производства.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность научных положений, результатов, выводов и рекомендаций базируется на достаточных по своему объему экспериментальных данных и количеству материала, полученных с использованием современных методов исследования (физико-химические, фармакогностические, фармацевтико-технологические, фармакологические), соответствующих правил надлежащих практик и нормативных документов, статистической обработкой полученных результатов, валидацией технологических процессов и логически выстроенным дизайном исследования.

Диссертационная работа Жумашовой Г.Т. является завершенным научным трудом, изложенным на 132 страницах машинописного текста в компьютерном наборе, содержит 35 таблиц, 63 рисунка, список литературы, включающий 188 источников, а также 23 приложения. Работа состоит из введения, обзора литературы, раздела, посвященного описанию материалов и методов

исследования, 3 разделов собственных исследований, заключения.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, отмечена новизна и практическая значимость полученных результатов, а также положения, выносимые на защиту.

Глава 1 (обзор литературы) содержит анализ текущего состояния исследований растений рода ревеня (*Rheum* L.) на основе отечественных и зарубежных источников литературы, обобщены и систематизированы сведения по изучению химического состава видов данного рода, фармакологической активности и по применению в народной и официальной медицине.

В главе 2 охарактеризованы объекты и методы исследования, приведены методики физико-химического изучения лекарственного растительного сырья, методы контроля качества экстракта густого и таблеток, покрытых оболочкой, с экстрактом густым из корней ревеня сердцевидного, а также методы неклинических исследований экстракта густого.

В последующих главах представлены результаты собственных исследований.

В главе 3 обсуждаются результаты комплексного фармакогностического исследования сырья. Диссертантом представлена надлежащая технология сбора и заготовки корней ревеня сердцевидного в рамках надлежащей практики культивирования и сбора исходного сырья растительного происхождения (GACP). Приведены данные анатомо-морфологического исследования и обоснования диагностически значимых признаков различных органов (корней, листьев, стеблей и семян) ревеня сердцевидного в сравнении с официальным видом. Представлены результаты исследования химического состава и обнаружения содержания маркерных соединений, определяющих видовую принадлежность. Приведены результаты исследования по разработке критериев стандартизации сырья ревеня сердцевидного.

С целью обоснования выбора оптимального способа экстрагирования целевой группы биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья автором изучены и приведены результаты фармацевтико-технологического исследования сырья из корней ревеня сердцевидного (насыпная масса, пористость, порозность, сыпучесть, угол естественного откоса, коэффициент поглощения экстрагента).

В главе 4 обоснована перспективность разработки новых лекарственных препаратов из исследуемого сырья на основании проделанного автором анализа отечественного фармацевтического рынка слабительных лекарственных препаратов. Рассматриваются технологические аспекты получения и стандартизации экстракта густого из корней ревеня сердцевидного. Разработан проект Спецификации качества на «Экстракт густой из корней ревеня сердцевидного». В разделе также представлены данные изучения безопасности, антиоксидантной активности и специфической фармакологической активности экстракта и обоснование перспектив

разработки новых лекарственных средств.

Глава 5 посвящена фармацевтической разработке таблеток, покрытых оболочкой, на основе экстракта из корней ревеня сердцевидного. Основываясь на принципах концепции «Качество через разработку» (Quality by Design), экспериментально обоснован и разработан рациональный состав и оптимальная технология получения нового лекарственного препарата на основе отечественного растительного сырья. Разработан проект Спецификации качества таблеток, покрытых оболочкой, с экстрактом густым из корней ревеня сердцевидного. Для подтверждения целесообразности получения таблеток, покрытых оболочкой в промышленном масштабе диссертантом рассчитано технико-экономическое обоснование и рентабельность производства рекомендуемого препарата.

Выводы по главам и заключение логически вытекают из результатов экспериментальных исследований, сформулированы последовательно и содержат положения основных этапов работы.

### **Новизна и практическая значимость результатов исследований**

Степень новизны полученных результатов заключается в том, что автором впервые обоснована технология сбора, заготовки и хранения сырья из ревеня сердцевидного, установлены морфологические и анатомические диагностические признаки различных органов в сравнении с признаками официального вида. Диссертантом исследован химический состав экстрактов из корней, листьев, стеблей и семян изучаемого растения с использованием метода ВЭЖХ в сочетании с масс-спектроскопией и идентифицированы 22 фенольных соединения, в том числе доминирующие компоненты в экстракте из корней (экстрагент 50 % этанол) эмодин и эпикатехингаллат, в водном экстракте из листьев рутозид, которые можно считать маркерными соединениями, определяющими видовую принадлежность.

Автором разработана технология получения экстракта густого из корней ревеня сердцевидного и исследована безопасность, антиоксидантная и противовоспалительная активность.

Впервые разработан состав и технология таблеток, покрытых оболочкой, с экстрактом густым из корней ревеня сердцевидного.

Новизна полученных результатов защищена 3 патентами на полезную модель:

1. № 4555 «Способ получения экстракта из измельченного растительного сырья», зарегистрирован в Государственном реестре полезных моделей Республики Казахстан 19.12.2019 г.

2. № 4553 «Способ получения экстракта из корня ревеня для использования в фармацевтических и пищевых продуктах», зарегистрирован в Государственном реестре полезных моделей Республики Казахстан 19.12.2019 г.

3. № 4554 «Фармацевтическая композиция из растительного сырья, обладающая слабительным действием», зарегистрирован в Государственном реестре полезных моделей Республики Казахстан 19.12.2019 г.

Диссертация также характеризуется выраженной научно-практической значимостью. Технология сбора, заготовки и хранения корней ревеня сердцевидного внедрена ТОО «ФитОлеум», г. Есик, Казахстан (Акт внедрения №1 от 20.05.2018 г.).

На базе кафедры промышленной фармации Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина, апробирован оптимальный способ получения экстракта густого из корней ревеня сердцевидного, позволяющий повысить выход биологически активных веществ и сократить время экстракции (Акт апробации от 05.12.2018 г.).

Технология получения и методики контроля качества таблеток, покрытых оболочкой, на основе экстракта густого из корней ревеня сердцевидного успешно апробированы в отделе фармацевтических разработок ТОО «Вива Фарм», г. Алматы, Казахстан (Акт апробации от 21.10.2020). Рациональный состав, оптимальная технология получения таблеток, покрытых оболочкой, на основе экстракта густого из корней ревеня сердцевидного могут быть рекомендованы отечественным производителям для внедрения в производство.

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

Результаты исследований апробированы на международных научных форумах по фармацевтической науке и опубликованы в 21 научной работе, в том числе:

1 статья в международном рецензируемом научном журнале, входящем в базу данных Scopus и Web of Science;

6 статей в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки Министерства образования и науки РК;

3 статьи в других научных изданиях;

получено 3 патента на полезную модель.

#### **Оценка самостоятельности докторанта, достоверности результатов, внутреннего единства диссертации и академической честности**

Диссертационная работа Жумашовой Г.Т. охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается актуальностью изучаемого вопроса, полученными результатами, наличием последовательной схемы исследований, а также содержит новые научные результаты и свидетельствует о личном вкладе автора диссертации в науку.

#### **Соответствие аннотации содержанию диссертации**

Содержание аннотации полностью соответствует и отражает основные положения и выводы диссертации.

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

Рецензируемая работа оценивается положительно. Однако имеются некоторые замечания:

1. Раздел 3.1, таблица 5 – с целью изучения динамики накопления основных БАС в корнях ревеня сердцевидного целесообразно включить и летний период для получения полной картины динамики накопления БАС.

2. Раздел 3.2, таблица 6 – для полноты сравнительного анализа диагностических признаков ревеня сердцевидного и ревеня тангутского целесообразно включить фотоснимки листьев и фотоснимки корней для обоих видов сравниваемых растений.

3. Раздел 3.2, таблица 7 – не снабжена рисунками анатомических диагностических признаков корней из ревеня сердцевидного и ревеня тангутского, подобно таблице 6 или должна быть ссылка на рисунки 9-10.

4. Раздел 3.4 – при идентификации свободных сахаров с реактивом Фелинге образуется меди закись.

5. Раздел 5.2 – нет данных установления показателей качества таблеток, покрытых оболочкой, на основании исследования серий опытных образцов разработанного лекарственного препарата.

6. Выводы по всем разделам изложены в произвольной форме, тогда как их четкое, краткое, лаконичное изложение по соответствующим подразделам (по пунктам) наглядно показало бы объем и содержание выполненных работ и их результатов.

7. Оформление некоторых рисунков не соответствует требованиям к таковым, например, на рисунках 36-38, 42-45 не подписаны оси координат и абсцисс.

8. Оформление некоторых таблиц не соответствует требованиям к таковым, например, примечания к таблицам 14, 19, 26-27.

Указанные замечания не снижают научной ценности рецензируемой диссертационной работы и носят рекомендательный и дискуссионный характер.

**Заключение о соответствии диссертации требованиям Правил присуждения степеней и возможности присуждения докторанту Жумашовой Г.Т. степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110400 – «Фармация».**

Диссертационная работа Жумашовой Гульсим Токановны на тему: «Фармакогностическое изучение и технологические аспекты создания новых лекарственных средств на основе сырья ревеня сердцевидного (*Rheum cordatum* Losinsk.)» посвящена решению важной задачи современной фармации – расширению ассортимента лекарственных средств на основе отечественного растительного сырья и является самостоятельным законченным научным исследованием.

Диссертационная работа Жумашовой Гульсим Токановны соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора философии (PhD), а сам автор заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110400 – «Фармация».

**Официальный рецензент:**

**Заведующая кафедрой  
фармацевтической и токсикологической  
химии Южно-Казахстанской  
медицинской академии,  
доктор фармацевтических наук, профессор**

