

**Отзыв официального рецензента
на диссертационную работу Айдара Каиповича Беркенова
«Химическая разработка новой субстанции на основе модифицированных
экдистероидов» представленную на соискание степени доктора (PhD)
философии по специальности
6D074800-«Технология фармацевтического производства»**

Актуальность темы исследования и соответствие ее направлениям развития науки и (или) государственным программам

На сегодняшний день мы можем видеть большую популярность китайской и индийской фитотерапии, получившие начало в древнем Китае, Японии, Корее и Индии. За эти годы в данных регионах фитотерапия получила заметное развитие и продолжает править и влиять на современное здравоохранение по настоящий момент. По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2020 г., лекарственные травы являются одними из наиболее востребованных средств первичной медико-санитарной помощи примерно для 3,5–4 миллиардов человек во всем мире, и большая часть традиционной медицины включает препараты, полученные из экстрактов растений. На настоящий момент, фитопрепараты становятся задействованными в лечении инфекционных заболеваний, в т.ч. SARS-Cov-2.

Фитомедицина все больше становится одним из наиболее важных аспектов быстро процветающего глобального коммерческого здравоохранения. Кроме того, наличие сильной системы химической защиты и развития у растений постоянно разжигает интерес энтузиастов-исследователей, стремящихся найти новые терапевтические средства в уже ранее малоизученных растениях.

Также, учитывая тот факт, что потребность в лекарственных препаратах в Казахстане почти на 90% покрывается за счет импорта, правительством РК первоочередным является развитие фармацевтической промышленности для удовлетворения потребности населения в лекарственных средствах, в том числе в фитопрепаратах на основе отечественного растительного сырья.

Флора Казахстана отличается большим количеством эндемичных растений, а также присутствием географически приуроченных популяций растений. В связи с этим использование растений-продуцентов адаптогенов и стероидных соединений в качестве источника биологически активных веществ, их модификация и внедрение в официальную медицину в качестве новых лекарственных препаратов отечественного производства является актуальным.

Одной из актуальных задач современной технологии фармацевтического производства является разработка усовершенствованных лекарственных препаратов на основе биологически активных растительных объектов.

Лекарственные субстанции из полиоксистероидных соединений полученных на основе химической тонкого синтеза и модификации, весьма интересен с фундаментальной точки зрения. Потенциал подобных оригинальных разработок, всегда являются предметом анализа фармацевтических компаний.

Обобщая вышесказанное, диссертационная работа выполнена в рамках

общегосударственного направления по развитию фармацевтической промышленности, фитофармацевтики в частности, путем создания новых модифицированных фитосубстанций и готовых лекарственных форм, под проектным названием «20EBCD». Период быстрого развития, распространения вирусных заболеваний и нынешняя пандемия запустили неизбежный следующий этап переформирования современных научных требований и интересов, в этой связи каждая подобная разработка является весьма важным.

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

Диссертационная работа Беркенова А.К. является завершенным научным трудом, оформленным в соответствии с требованиями к оформлению диссертации, изложенным на 158 страницах машинописного текста в компьютерном наборе, иллюстрированным 24 таблицами и 57 рисунками, содержит список использованной литературы, включающий 218 литературных источников и состоит из введения, литературного обзора, раздела, посвященного материалам и методам исследования и трех основных разделов, посвященных собственным исследованиям, выводов, заключения и практических рекомендаций.

В введении автором обоснована актуальность темы, новизна, определены цели, объекты исследования и задачи, отражены положения, выносимые на защиту и практическая значимость исследований.

В первой главе диссертантом представлен подробный анализ принципов надлежащего качества при разработке лекарственных препаратов. Автор представил описание характеристик экидистероидных соединений и новых видов растительных источников с сверхконцентрированным содержанием полиоксистероидных соединений. Беркенов Айдар Каипович детально разбирает особенности скрининга, методы и способы извлечения их с растительного сырья. Автор наглядно донес особенности тонкой химической трансформации и модификации фитоэкидистероидов. Также произведен сравнительный анализ биологической активности экидистероидов и их производных. Преимущества применения циклодекстринов в качестве агента для повышения биодоступности для экидистероидов. Современные препараты на их основе. Основные вопросы обозначенные в первой главе определили дальнейшую направленность работы.

Беркенов Айдар Каипович во второй главе описал объекты исследования, материалы, активные и вспомогательные вещества, методы и методики. Использовал верифицированные фармакопейные аналитические методики контроля качества, описал методы доклинических исследований. Это указывает на соответствующую доказательность проведенных работ.

В третьей главе автором приведены результаты получения модификаций производных экидестерона, выполнена его стандартизация. Гидрофобность экидестерона достигается созданием комплексообразования с α , β и γ -циклодекстринами.

Также в ходе выполнения работ было проведено ЯМР-спектроскопическое исследование α -, β -, γ -циклодекстриновых комплексов

включения с экидистероном. Исследования растворимости полученной гидрофильной субстанции способствуют дальнейшим разработкам в этом направлении. Соискатель разработал технологическую схему для наработки субстанции под условным названием «20EBCD». Данная технология наработки субстанции «20EBCD» апробирована на фармацевтическом предприятии НПЦ «Химфармсинтез» г.Минск, также были разработаны соответствующие аналитические нормативные документы согласно рекомендаций ICH Q8 и требований РК в рамках стандартизации указанной субстанции.

Четвертая глава посвящена исследованию безопасности и биологической активности полиоксистероидной субстанции «20EBCD». Острая токсичность субстанции была изучена на беспородных белых крысах-самцах. Дополнительно соискателем была определена экспериментальная доза для субстанции «20EBCD». В результате проведенных исследований выявлено, что синтезированный комплекс обладает выраженной адаптогенной активностью, по сравнению с экидистероном.

Достоверность и обоснованность результатов, выводов и заключения диссертационной работы определяют данное исследование; результаты подтверждены экспериментами с применением передовых методов, технологий исследования и использования современного оборудования; результаты диссертационной работы успешно апробированы на фармацевтическом производстве НПЦ «Химфармсинтез» г.Минск.

Результаты полученные Беркеновым А.К. соответствуют поставленным в диссертации целям и задачам.

Диссертационная работа соискателя Беркенова А.К. включает в себя результаты исследований впервые синтезированных комплексов экидистерона с некоторыми видами циклодекстринов.

Полученные комплексы были проанализированы посредством современных спектрометрических и спектроскопических методов, изучены основные фармакологические действия.

Была подобрана и модернизирована технология получения активной фармацевтической субстанции.

Степень новизны позволяет считать представленные исследования законченными в рамках поставленных задач.

Работа Беркенова А.К. построена в едином методологическом подходе в соответствии с логикой проведения научного исследования. Особенность представленной диссертации является компетентное составление структуры научной работы, включая план, формулировку актуальности, четкого и емкого определения цели и задач, логического изложения исследования, обоснования выводов, заключений, которые полностью соответствуют поставленным задачам, закономерно вытекают из материалов и методов работы и обозначают достижение ее цели, все это свидетельствует о внутреннем единстве диссертационной работы.

Результаты проведенного диссертационного исследования отражают принцип практической ценности и направлены на практическое использование полученных диссертантом научных результатов.

Синтезированные соединения, апробированная технология получения,

изученный фармакологический спектр действий полученных комплексов являются вектором для дальнейшего развития этого направления, находящегося на стыке химии природных и синтетических соединений.

Научные результаты подготовленной диссертации характеризуют вклад автора в развитие фармацевтической индустрии в целом и фитомедицины Казахстана в частности.

Подтверждение опубликования основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации

Основные положения, результаты, выводы и заключения подтверждены научными работами в различных изданиях Республики Казахстан – 4 статьи, в журналах, входящих в базу данных Scopus (Elsevier) – 1, в материалах международных научно-практических конференций (в странах Россия, Украина, Казахстан, Беларусь) – 5, патентом на изобретение полезной модели – 1. Всего по результатам исследований опубликовано 10 научных работ, включая патент.

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

Диссертационная работа Беркенова А.К. 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 Диссертационная работа Беркенова Айдара Каиповича выполнена в соответствии актуальными направлениями развития фармации и технологии фармацевтического производства лекарств, с соблюдением принципов научной новизны, практической ценности и академической честности. Автору удалось решить поставленные задачи и доказать состоятельность выносимых на защиту положений. Тем не менее, отмечая положительные стороны диссертационного исследования, имеются следующие рекомендации по оформлению диссертации:

при стандартизации субстанции указаны не все показатели её качества;
уточнить методики, подтверждающие изучаемые фармакологические эффекты разработанной субстанции;

При изучении стабильности субстанции в процессе хранения следует указать вид упаковки

А также есть незначительные технические недочеты и стилистические погрешности на страницах 25, 63 и 101.

Вопросы:

1. Рассматривались ли Вами вопросы масштабирования процесса производства субстанции в промышленных условиях?
2. Соблюдались ли требования международного стандарта при сборе и заготовке сырья?
3. Изучали ли Вы возможность производства субстанции с точки зрения полного цикла производства?
4. Планируется ли создавать иные комплексы с другими фитозкдистероидами?

Вышеуказанные рекомендации, замечания по оформлению диссертации и возникшие вопросы в ходе рецензирования диссертационной работы не носят принципиального характера и не снижают значения выполненных научных исследований и ее практическую значимость.

Заключение о соответствии диссертации требованиям Правил присуждения степеней и возможности присуждения докторанту Беркенову А.К. степени доктора философии PhD 6D074800 - Технология фармацевтического производства

Диссертационная работа PhD докторанта Беркенова Айдара Каиповича на тему: «Химическая разработка новой субстанции на основе модифицированных экдистероидов», представленная на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства», является самостоятельным, завершенным научно-исследовательским трудом, выполненным автором на актуальную тему на высоком уровне, обладает научной новизной и имеет практическую значимость. Представленные инновационные технологические, научно-обоснованные решения и разработки вносят значительный вклад в решении актуальных проблем практической медицины и фармации Республики Казахстан. Научная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени PhD по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства».

Диссертация Беркенова Айдара Каиповича на тему: «Химическая разработка новой субстанции на основе модифицированных экдистероидов» заслуживает высокой научной оценки, а ее автор – присуждения степени доктора философии (PhD).

**Университет ветеринарной медицины и
фармацевтики в Кошице, Словакия
Doc.RNDr, Милан Земличка**

