

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой фармацевтической химии
факультета очного обучения государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего профессионального образования
«Пермская государственная фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктора фармацевтических наук, профессора
Коркодиновой Любови Михайловны
по диссертации Лебедевой Регины Александровны на тему:
«Совершенствование синтеза и стандартизация производных бетулина как
компонентов гиполипидемического препарата», представленной на
соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, по
специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

1. Актуальность выполненного исследования

Одной из актуальных задач современной фармации является расширение ассортимента гиполипидемических препаратов на основе отечественного растительного сырья. Разработка препарата на основе производных бетулина для лечения и профилактики гиперлипидемических состояний, приводящих к возникновению сахарного диабета и атеросклероза, а в последующем и ишемической болезни сердца, является перспективным и обоснованным направлением исследований фармацевтической химии. В растительном сырье (береза, ольха, бузина, чертополох, лещина) содержится в значительном количестве бетулин, а его окисленные и солевые формы проявляют более выраженный фармакологический эффект, то встает вопрос поиска простой и надежной методики синтеза, а также способа выделения и очистки этих веществ. В диссертационной работе Лебедевой Р.А. рассмотрены известные методики синтеза бетулоновой кислоты и солей бетулина разных школ, на основании которых предложены усовершенствованные методики получения диацетата и дисукцината бетулина, а также разработан новый синтез дифосфата бетулина с высоким выходом. Кроме того, в работе обоснован выбор масла семян тыквы в качестве среды для действующих и вспомогательных веществ гиполипидемического препарата в виде капсул.

С учётом вышеизложенного можно отметить, что диссертационная работа Лебедевой Р.А., посвященная исследованию физико-химических и гипополипидемических свойств производных бетулина, являющимися потенциальными лекарственными веществами, является **важной и актуальной**.

2. Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна результатов диссертационной работы Лебедевой Р.А. заключается в следующем:

- Разработан двухстадийный синтез фосфата бетулина, предполагающий на первой стадии обработку бетулина оксихлоридом фосфора в присутствии акцептора HCl с образованием дифосфодихлорбетулина и его последующим гидролизом на второй стадии. В соответствии с расчетом в программе PASS, дифосфодихлорбетулин также проявляет высокую гипополипидемическую активность.
- Усовершенствованы методы синтеза эфиров бетулина – диацетата и дисукцината бетулина, позволяющие получать целевые продукты с более высоким выходом и с меньшим содержанием примесей.
- Впервые разработан состав и лекарственная форма (капсулы) гипополипидемического препарата производных бетулина (бетулоновой кислоты и/или диацетата бетулина) в масле семян тыквы. (получено положительное решение о выдаче патента от 19.02.2016)
- Разработаны методики идентификации и количественного определения компонентов предлагаемого гипополипидемического препарата.

2. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Производные бетулина (бетулоновая кислота, диацетат, дисукцинат и дифосфат бетулина) могут быть предложены в качестве новых

фармацевтических субстанций и использованы как компоненты новых лекарственных средств с гиполипидемическим, гепатопротекторным, противоопухолевым, противовоспалительным эффектами. Достижение наилучшего фармакологического эффекта может обеспечиваться использованием таких лекарственных форм, как капсулы, суппозитории, кремы и мази.

Разработанные методики качественного и количественного анализа производных бетулина методами ИК-спектроскопии и ОФ-ВЭЖХ используются в системе мониторинга качества лекарственных средств в государственном автономном учреждении здравоохранения Нижегородской области «Нижегородский областной центр по контролю качества и сертификации лекарственных средств» (акт внедрения от 21.12.2015 г.). Разработан проект фармакопейной статьи на новый гиполипидемический препарат.

Результаты диссертационных исследований используются в учебном процессе и научно-исследовательской работе на кафедре фармацевтической химии и фармакогнозии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акты внедрения от 21.12.2015 г.), в государственном бюджетном образовательном учреждении среднего профессионального образования Нижегородской области «Нижегородский медицинский базовый колледж» (акт внедрения от 21.12.2015 г.).

Тема диссертационного исследования Лебедевой Р.А. открывает широкие перспективы для дальнейших исследований по получению новых производных бетулина с различным фармакологическим действием и исследованию их медико-биологических свойств, получению новых лекарственных форм.

4. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 55 отечественных и 54 зарубежных источников и приложений. Работа иллюстрирована 25 таблицами, 19 рисунками и 22 схемами.

Во введении обоснована актуальность разработки лекарственных средств на основе производных бетулина гиполипидемического действия. Рассматривается степень разработанности темы, сформулированы цель и задачи исследования, отмечена новизна и научно-практическая значимость полученных результатов, а также положения, выносимые на защиту.

Первая глава содержит критический анализ литературных данных по известным методикам синтеза производных бетулина, обобщенный анализ физико-химических свойств и фармакологического применения рассматриваемых соединений. Сопоставляются полнота и достоверность имеющихся данных, преимущества и недостатки предлагаемых методов анализа веществ. Также проведен анализ фармацевтического рынка гиполипидемических лекарственных средств и обзор растительных масел гиполипидемического действия, используемых в качестве среды и вектора доставки действующих компонентов препарата.

Во второй главе описаны используемые в диссертационной работе объекты, материалы и методы исследования, методики качественного и количественного определения исходных и вновь образованных веществ, способы их получения и выделения.

Третья глава содержит исследование фармакологической активности производных бетулина с помощью компьютерной программы PASS. Представлены результаты исследования методик усовершенствованного синтеза бетулоновой кислоты, диацетата и дисукцината бетулина, а также разработки новой методики синтеза дифосфата бетулина; установление

подлинности полученных соединений методами ^{13}C -, ^1H - и ^{31}P -ЯМР спектроскопии, ИК- и масс-спектроскопии, а также методами ВЭЖХ и ТСХ.

В четвёртой главе доказывается гиполипидемическая активность предложенного состава препарата на основе бетулоновой кислоты и диацетата бетулина, приведены результаты исследования его гипохолестеринемической активности. На разработанный состав лекарственной формы «Бетулитим» предложены методики установления подлинности и количественного определения активных компонентов, нормы качества и валидационные характеристики методики определения действующих веществ.

Закключение содержит итоги работы, выводы, а также рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования.

Приложения включают в себя фармакопейные статьи на субстанции бетулоновой кислоты и диацетата бетулина, а также на предложенный состав капсул «Бетулитим», акты внедрения.

По теме диссертации опубликовано 10 работ, 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Разработанные методики качественного и количественного анализа бетулоновой кислоты, диацетата, дисукцината и дифосфата бетулина, действующих веществ в комбинированной лекарственной форме внедрены в работу кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в учебный процесс государственного бюджетного образовательного учреждения среднего профессионального образования Нижегородской области «Нижегородский медицинский базовый колледж».

Научные данные и практические рекомендации по диссертационной работе включены в методические материалы практических занятий и лекций для студентов, интернов и аспирантов в государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Полученные автором результаты можно использовать в производственных процессах фармацевтических предприятий. Разработанные методики анализа компонентов гиполипидемического препарата – производных бетулина, могут быть внедрены в лабораторные практикумы, учебный процесс и научно-исследовательскую работу ВУЗов.

Вопросы и замечания:

1. В работе указан состав лекарственного препарата гиполипидемического гипохолестеринемического действия в виде капсул на основе масла семян тыквы. Чем обусловлен выбор компонентов и почему автор выбрал капсулы?
2. На с.63 отмечено, что в процесса синтеза фосфохлоридов бетулина с увеличением времени выдержки до 2-х недель увеличивается выход с 50 до 75%. Однако, при анализе таблиц 3.4-3.8 таких данных эксперимента нет.
3. В фармакопейных статьях на фармацевтические субстанции: бетулоновая кислота и диацетат бетулина указано, что остаточные растворители определяют в соответствии с требованиями ГФ XIII. В чем суть количественного определения остаточных органических растворителей в бетулоновой кислоте и диацетате бетулина.
4. Для стандартизации производных бетулина как компонентов гиполипидемического препарата используется стандартный образец. Каково его происхождение?
5. В тексте имеются опечатки на с.12, 15, 59, 63, 84 и 96.

Автореферат диссертации полностью соответствует ее содержанию, отражает структуру и положения, выносимые на защиту. Выводы в автореферате и диссертации совпадают.

5. Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего

Положения

Таким образом, диссертационная работа Лебедевой Регины Александровны на тему: «Совершенствование синтеза и стандартизация производных бетулина как компонентов гиполипидемического препарата», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи современной фармации по изучению природного растительного компонента бересты – бетулина, и его производных.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Лебедевой Регины Александровны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским (докторским) диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки).

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой фармацевтической химии
факультета очного обучения
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего профессионального
образования «Пермская государственная
фармацевтическая академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
614070, г. Пермь, ул. Крупской, 46
тел. +7-(342) 282-58-67,
e-mail: KorkodinovaLM@pfa.ru
доктор фармацевтических наук
(14.04.02 – фармацевтическая химия,
фармакогнозия), профессор
«04» мая 2016 г.

Коркодинова Любовь Михайловна

Подпись
заверяю:

Коркодиновой Л.М.

(нач. отдела кадров)

Лебедева Е.В.

