

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой фармацевтической химии
государственного бюджетного образовательного учреждения высшего
профессионального образования

«Новосибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктора фармацевтических наук, профессора

Ивановской Елены Алексеевны

по диссертации Лебедевой Регины Александровны на тему:

«Совершенствование синтеза и стандартизация производных бетулина как
компонентов гипополипидемического препарата», представленной на
соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, по
специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

1. Актуальность выполненного исследования

Диссертационная работа Лебедевой Регины Александровны посвящена
получению производных бетулина, таких как бетулоновая кислота, диацетат,
дисукцинат и дифосфат бетулина, разработке и исследованию
гипополипидемического препарата на их основе, и выполнена в соответствии с
тематическим планом научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО НижГМА
Минздрава России (номер государственной регистрации 01201063248) по
научной проблеме «Разработка и исследование новых лекарственных средств
на основе природных и синтетических веществ».

Изучением бетулина и его производных занимается целый ряд
выдающихся школ (Толстиков Г.А., Левданский В.А., Кислицын А.Н.,
Красутский П.А. и др.), получивших важные результаты как в синтезе новых
соединений, так и в исследовании их свойств. Эти соединения представляют
большой интерес как биологически активные вещества широкого спектра
действия. В зависимости от химической структуры и лекарственной формы
производные бетулина могут проявлять различные фармакологические
эффекты: противоопухолевый, противовирусный, гепатопротекторный,
гипополипидемический, противовоспалительный и другие. В литературе
описаны методики синтеза производных бетулина, однако, большинство из
них сопровождаются сложностью проведения реакции, трудностью

выделения целевого продукта, использованием в синтезах прекурсоров. Вопрос поиска простых и воспроизводимых методик получения является крайне важным для синтеза производных бетулина – потенциальных фармацевтических субстанций.

Другим компонентом препарата производных бетулина, разработанного Лебедевой Региной Александровной, является масло семян тыквы, проявляющее гиполипидемическое действие за счет содержания в высокой концентрации фитостеролов. Кроме того, входящие в состав масла каротиноиды, ненасыщенные жирные кислоты и токолы могут выступать в роли вектора доставки бетулина и его производных.

Таким образом, поставленная в работе цель – разработка гиполипидемического препарата производных бетулина, совершенствование методов их получения, стандартизация и контроль качества препарата, а также сформулированные для этой цели задачи исследования характеризуют диссертационную работу как **важную и актуальную** для фармации.

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

Новыми результатами диссертационной работы Лебедевой Р.А. считаю следующие:

1. Диссертантом впервые предложена методика синтеза дифосфата бетулина, который охарактеризован физико-химическими методами ИК-, ^{13}C -ЯМР- и ^1H -ЯМР-спектроскопии.

2. Лебедевой Р.А. проведено экспериментальное сопоставление основных известных методик синтеза бетулоновой кислоты, диацетата и дисукцината бетулина, предложены усовершенствованные методики синтеза, позволяющие повысить выход целевого продукта и уменьшить количество примесей.

3. Разработан состав нового гиполипидемического препарата бетулоновой кислоты и диацетата бетулина, эффективность которого доказана в эксперименте на животных (положительное решение о выдаче патента от 19.02.2016).

4. Диссертантом разработаны методики анализа на действующие вещества предлагаемого препарата «Бетулитим» в виде капсул и разработан проект фармакопейной статьи на него.

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

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

По результатам исследований разработаны проекты фармакопейных статей на производные бетулина – бетулоновую кислоту и диацетат бетулина, а также на новый гиполипидемический препарат с производными бетулина «Бетулитим».

Результаты, полученные в ходе диссертационных исследований, по разработанным методикам качественного (методами ИК-, ЯМР-, масс-спектропии, ВЭЖХ, ТСХ) и количественного (методами ИК-спектропии, ВЭЖХ) анализа бетулоновой кислоты, диацетата, дисукцината и дифосфата бетулина внедрены в работу кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России, в учебный процесс ГБОУ СПО НО НМБК (акт внедрения от 21.12.2015 г.), а также используются в системе мониторинга качества лекарственных средств в ГАУЗ НО НОЦККСЛС (акт внедрения от 21.12.2015 г.).

4. Оценка содержания диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, четырех глав, заключения, выводов, списка использованных источников литературы, приложений. Работа изложена на 163 страницах машинописного текста, содержит 25 таблиц, 19 рисунков и 22 схемы. Список литературы состоит из 109 ссылок, из которых 55 отечественных источников и 54 зарубежных.

Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы цель и задачи исследования, охарактеризованы научная новизна, методология, методы исследования, научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования, а также личный вклад автора и степень апробации работы.

Первая глава посвящена обзору современного состояния исследований области синтеза и фармакологической активности различных производных бетулина, проведен анализ фармацевтического рынка гиполипидемических и гипохолестеринемических лекарственных средств, а также проведен литературный обзор растительных масел, применяемых в качестве источников фитостеролов и обладающих гиполипидемическими свойствами.

Во второй главе приведена характеристика объектов, материалов и методов исследований, приведены методики синтеза производных бетулина, используемых в качестве образцов сравнения, методики определения карбонильного числа и неорганических примесей, а также методика анализа масла семян тыквы.

Третья глава посвящена обсуждению результатов совершенствования методик синтеза бетулоновой кислоты, диацетата и дисукцината бетулина, разработке новой методики синтеза дифосфата бетулина, а также разработке методов их идентификации и количественного определения.

В главе 4 обоснован состав гиполипидемического препарата и описаны результаты исследования его фармакологической активности в эксперименте на крысах.

Выводы диссертации сформулированы корректно и соответствуют поставленным целям и задачам.

В приложения вынесены проекты фармакопейных статей и акты внедрения.

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

Полученные автором результаты можно использовать в рамках работы профильных кафедр в высших профессиональных учреждениях и фармацевтических организациях с производственным процессом получения лекарственных растительных препаратов.

В целом, положительно оценивая диссертационную работу Лебедевой Р.А., имеются некоторые вопросы и замечания:

1. Из данных таблицы 3.4 «Условия синтеза фосфата бетулина в дихлорметане в присутствии триэтиламина» (стр. 64) не всегда становится понятна обработка реакционной смеси, в частности, как удалялся растворитель, каким образом происходила обработка водой и щелочными растворами, всегда ли рН было доведено до 9,0. В каких случаях полученный осадок был охарактеризован методом ^{31}P -ЯМР (в таблице приведены эти данные только для опыта Р-160 и И-79)? Этот же вопрос и замечания относятся к данным таблиц 3.2-3.8.

2. Желательно было более четко аргументировать предположение об образовании пирофосфатов.

3. В экспериментальной части (Глава 2) отсутствуют физико-химические свойства, производитель и характеристики гетерополикислот: фосфорно-вольфрамовой и фосфорно-молибденовой.

4. Из текста диссертации (Раздел 3.3.3) не совсем понятно, каким методом определяли соотношение 28-О-моносукцината и 3,28-О-дисукцината. Количественное определение дисукцината бетулина методом

ИК-спектроскопии сопряжено с большой погрешностью. Проводился ли анализ этих соединений методом ОФ-ВЭЖХ?

5. Для масла семян тыквы важной характеристикой при входном контроле кроме суммы токолов, каротиноидов и фитостеролов, является жирнокислотный состав. Необходимо привести эту характеристику.

6. Требуется специального пояснения выбор в качестве контроля масла расторопши для оценки гипополипидемических свойств предлагаемого препарата.

7. Каким образом контролировали полноту очистки от сопутствующих компонентов синтеза и реактивов?

8. В 29 положении присутствует метильный фрагмент (стр.37). Каким образом выполняли экранирование или защиту данного фрагмента при проведении реакции синтеза?

9. В тексте встречаются неудачные фразы и выражения.

5. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Представленный Лебедевой Р.А. автореферат диссертации в полной мере отражает основные положения и выводы диссертации, соответствует предъявляемым требованиям и паспорту специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

6. Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего Положения

Таким образом, диссертационная работа Лебедевой Регины Александровны на тему: «Совершенствование синтеза и стандартизация производных бетулина как компонентов гипополипидемического 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 фармацевтической химии и фармакогнозии по изучению производных бетулина, их синтезу, стандартизации и разработке нормативной документации на гиполипидемический препарат на их основе.

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 диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

*Заведующий кафедрой фармацевтической химии
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего профессионального
образования «Новосибирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
630075, г. Новосибирск, ул. Залесского, 4
тел. +7-(383) 226-98-11,
e-mail: el-ivanovskaja@yandex.ru
доктор фармацевтических наук
профессор*

