

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

**«КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России)**

ул. К. Маркса, 3, г. Курск 305041
Тел.: (4712) 58-81-32; факс: (4712) 56-73-99; 58-81-37
Адрес в Интернете: www.kurskmed.com
Электронная почта: kurskmed@mail.ru



№ _____

На № _____

от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
профессионального образования
«Курский государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

В.А. Лазаренко

«30» _____ 2016 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего
профессионального образования «Курский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о
научно-практической ценности 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.

Актуальность темы.

В последнее время проблема профилактики и коррекции
гиперлипидемических состояний интенсивно изучается в связи с тем, что
повышенный уровень липидов является ведущим фактором риска развития
сахарного диабета, атеросклероза, ишемической болезни сердца и мозга,
гипертонии и других заболеваний. В качестве основного способа
фармакологической коррекции этих состояний до сих пор рассматривается
липидо- и холестерин-снижающая терапия, в которой используется широкий
спектр средств – статины, фибраты, ингибиторы абсорбции холестерина,
препараты никотиновой кислоты, секвестранты желчных кислот и др. Однако,
регуляция уровня липидов и холестерина крови с помощью известных
лекарственных препаратов имеет целый ряд противопоказаний и дает большое

количество побочных реакций, что ограничивает их применение. Вследствие этого, в последнее время внимание исследователей привлекают вещества природного происхождения, обладающие гиполипидемическим действием, в первую очередь вещества тритерпеноидной структуры. Одним из представителей этого класса соединений является бетулин и его производные.

Диссертационная работа Лебедевой Регины Александровны посвящена совершенствованию известных и разработке новых методик синтеза производных бетулина, а также разработке гиполипидемического препарата на их основе.

Бетулин (3 β ,28-дигидрокси-20(29)-лупен) является природным пентациклическим тритерпеноидом ряда лупана, выделенным из бересты березы повислой (*Betula pendula*). Он обладает широким спектром биологического действия, к которым относятся антиоксидантное, противоопухолевое, гепатопротекторное, противовирусное и другие. Можно ожидать, что оксо-производные и эфиры бетулина будут проявлять бóльшую фармакологическую активность и обладать лучшей биодоступностью. Кроме того, бетулин не проявляет эмбриотоксического, тератогенного, кожнораздражающего, кумулятивного и аллергенного действия в широком диапазоне доз.

Следует отметить, что востребованность работы обусловлена также тем, что бетулин, как и его производные, являются сырьем отечественного производства.

Автором, Лебедевой Региной Александровной, в диссертационном исследовании предложено использовать бетулоновую кислоту и эфиры бетулина – ацетат, сукцинат и фосфат – в качестве потенциальных действующих веществ препарата, что потребовало модификации (или разработки) синтеза этих соединений, пригодного для фармацевтической промышленности. Лебедевой Р.А. обосновано использование масла семян тыквы, компоненты которого (токолы, каротиноиды, фитолы) могут выступать в качестве вектора доставки, для создания нового гиполипидемического

препарата производных бетулина.

Актуальность выбранной темы исследования определяется надежно установленным в диссертационной работе фактом гиполипидемического действия препарата производных бетулина, а также синергичностью действия производных бетулина и масла семян тыквы, которая обеспечивает повышение биодоступности и биоусвояемости. Разработка нормативной документации на предлагаемый гиполипидемический препарат создает предпосылки для его продвижения на фармацевтическом рынке.

Диссертационная работа 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».

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов.

Новыми результатами в диссертационной работе Лебедевой Р.А. являются следующие:

- Впервые предложена методика получения эфиров бетулина и фосфорной кислоты. Структура соединений доказана совокупностью физико-химических методов (ИК-, ^{31}P -ЯМР-, ^1H -ЯМР- и ^{13}C -ЯМР-спектроскопия). Важной и интересной является методика выделения, очистки и сушки целевого продукта.

- Результаты, доказывающие оптимальный состав нового гиполипидемического препарата производных бетулина и обосновывающие выбор необходимых вспомогательных веществ.

- Доказательство эффективности нового гиполипидемического препарата *in vivo* в эксперименте на крысах.

- Результаты по разработке методик идентификации и количественного определения бетулоновой кислоты и диацетата бетулина в фармацевтической субстанции и в составе препарата.

- Разработаны нормативные документы по спецификации на новый гиполипидемический препарат «Бетулитим» и проект фармакопейной статьи.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточных по своему объему данных и количеству материала, современных методах исследования и статистической обработке данных.

Диссертационная работа выполнена с использованием современных общепринятых методов анализа (^{13}C -, ^1H -, ^{31}P -ЯМР и масс-спектропия, обращено-фазовая высокоэффективная жидкостная и тонкослойная хроматография, УФ- и ИК-спектропия), обеспечивающих разностороннее доказательство образования новых соединений и наличие у них гиполипидемических свойств; обоснование выбора методик качественного и количественного анализа компонентов состава предложенного гиполипидемического препарата. Достоверность результатов также подтверждена математической обработкой данных на персональном компьютере с использованием статистического пакета *Statistica 7.0* фирмы STATSOFT.

Основные положения исследования доложены на Всероссийских и региональных конференциях.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ (из них 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России).

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

Разработанные методики анализа компонентов гиполипидемического

препарата на основе производных бетулина используются в государственном автономном учреждении здравоохранения Нижегородской области «Нижегородский областной центр по контролю качества и сертификации лекарственных веществ» (акт внедрения от 21.12.2015 г.). Разработан проект фармакопейной статьи на субстанции бетулоновой кислоты и диацетата бетулина, а также на новый гиполипидемический препарат на их основе.

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.).

Рекомендации по использованию результатов и выводов.

Основные результаты диссертации, практические рекомендации по методикам получения производных бетулина (бетулоновой кислоты, диацетата, дисукцината и дифосфата бетулина), приготовления гиполипидемического препарата, содержащего бетулоновую кислоту и диацетат бетулина в качестве действующих компонентов, методики установления подлинности и количественного определения компонентов капсул рекомендуется внедрять в практическую работу на фармацевтических предприятиях (ООО «Созидатель», ОАО «НижФАРМ», «Биосинтез»).

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе по дисциплинам фармацевтическая химия, фармакогнозия, фармацевтическая технология в учебных заведениях высшего профессионального образования.

Положительно оценивая диссертационную работу, выполненную на актуальную тему, необходимо отметить некоторые замечания и возникает ряд вопросов:

1. Исходя из литературных данных, в качестве растворителя для выделения бетулина используют спирты (бутанол, изопропанол). Чем обусловлен выбор метил-трет-бутилового эфира в качестве растворителя при выделении бетулина из бересты березы повислой? Кроме того, не представлено химическое название бетулина по ИЮПАК.

2. Желательно было провести аналогию между способом получения эфиров фосфорной кислоты и глюкокортикостероидных гормонов, например, дексаметазона фосфата, и предлагаемой методикой синтеза фосфатов бетулина. Получаются ли в качестве примесей пирофосфаты дексаметазона?

3. В диссертационном исследовании представлены результаты синтеза бетулоновой кислоты окислением соединениями хрома (VI) в водно-ацетоновой среде в присутствии гетерополикислот. Однако, из описания не ясно, какая гетерополикислота наиболее перспективна для получения бетулоновой кислоты в качестве фармацевтической субстанции.

4. В работе не обсуждается роль имидазола в реакциях получения моно- и дисукцинатов бетулина этерифицированием янтарным ангидридом в неводном растворителе.

5. В работе отсутствует описание методики количественного определения остаточных растворителей в конечных продуктах.

6. Для количественного определения диацетата бетулина автор предлагает метод ОФ-ВЭЖХ. Как соотносятся полученные в диссертационном исследовании данные с литературными?

7. В работе мало внимания уделено обоснованию выбора масла семян тыквы как основы для эфиров бетулина в лекарственной форме – капсулы, тогда как компоненты масла семян тыквы – каротиноиды – способны выступать в качестве вектора доставки тритерпеноидов. Желательно более

аргументированно обосновать выбор тимола как стабилизатора эфиров бетулина в гиполипидемическом препарате.

Заключение.

Диссертационная работа Лебедевой Регины Александровны «Совершенствование синтеза и стандартизация производных бетулина как компонентов гиполипидемического препарата», представленная на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для современной фармации.

В исследовании Лебедевой Р.А. решена важная современная задача по получению новых лекарственных средств на основе биологически активных веществ, представляющих собой производные бетулина и изучению их физико-химических свойств; изучению медико-биологических свойств полученных соединений с последующей разработкой гиполипидемического препарата в виде капсул на основе полученных соединений, эффективность которого доказана в эксперименте на крысах. На предложенный состав разработан проект фармакопейной статьи.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов 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. Автор – Лебедева Регина Александровна – заслуживает присуждения учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертацию обсуждён на заседании кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии, государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 19 от «20» апреля 2016 г.).

Заведующий кафедрой фармацевтической, токсикологической и аналитической химии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор биологических наук (14.00.36 – аллергология и иммунология), профессор



Сипливая Любовь Евгеньевна

«20» апреля 2016 г.

Подпись профессора Сипливой Любви Евгеньевны заверяю.

Начальник управления персоналом и кадровой работы ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России



Сорокина Наталия Николаевна