

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Воробьевой Ольги Александровны «Разработка и стандартизация фитопрепарата бетулина и тимола на основе масла семян тыквы», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

1. Актуальность выполненного исследования

В настоящее время актуальной представляется проблема поиска новых высокоэффективных лекарственных средств для лечения дерматологических заболеваний. Глюкокортикостероиды, наиболее широко применяемые при разных формах дерматозов, способны при длительном использовании вызывать комплекс побочных реакций, в частности, атрофию кожного покрова. Альтернативой данному классу препаратов могут быть средства на растительной основе.

Бетулин (3 β ,28-дигидрокси-20(29)-лупен) – тритерпеноид лупанового ряда из бересты березы, имеет структуру и свойства, близкие к фитостеролам и стероидным препаратам, но проявляет меньше нежелательных реакций при наружном применении. В настоящее время бетулин не является фармацевтической субстанцией и используется, главным образом, либо в качестве компонента биологически активных добавок к пище, либо в составе космецевтической продукции. Сведения о серьезных разработках новых лекарственных средств с бетулином дерматологического назначения в литературе практически отсутствуют. Это связано, вероятно, с плохой биодоступностью бетулина вследствие его плохой растворимости как в водных, так и в липофильных средах.

Воробьева Ольга Александровна в диссертационном исследовании предложила вводить бетулин в масло семян тыквы, богатое токолами, каротиноидами, ненасыщенными жирными кислотами и фитостеролами, способными образовывать межмолекулярные комплексы в присутствии терпенового спирта - тимола. В результате комплексообразования с названными биологически активными веществами следует ожидать повышения растворимости бетулина в этой системе и, соответственно,

улучшение его проницаемости в многослойную липидную структуру кожи. Информация о подобном методологическом подходе введения бетулина в наружное лекарственное средство отсутствует.

В связи с вышеизложенным диссертационная работа Воробьевой О.А., посвященная разработке и стандартизации фитопрепарата бетулина и тимола на основе масла семян тыквы наружного действия, является **важной и актуальной**. Задачи, поставленные автором, направлены на прогнозирование взаимодействия бетулина с многослойными липидными структурами кожи, разработку методик количественного определения фармакологически активных компонентов фитопрепарата и экспериментальную проверку противовоспалительного и ранозаживляющего действия, явились необходимыми для достижения поставленной цели.

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

Наиболее значимыми и важными результатами в диссертационном исследовании Воробьевой О.А. считаю следующие:

- доказательство эффективного проникания бетулина в многослойные липидные структуры кожи с использованием биомиметической модели лецитиновой мембраны;
- образование межмолекулярных комплексов бетулина и тимола в спиртовой среде и в масле семян тыквы ИК-спектральными методами, что подтверждается увеличением растворимости бетулина в масле семян тыквы почти в 1000 раз;
- результаты по стабилизирующей роли тимола в фитопрепарате по отношению к процессу перекисного окисления липидов с использованием 2,2'- дифенил – 1- пикрилгидразида;
- разработанные методики пробоподготовки и анализа α -токоферола, α -токотриенола, γ -токоферола, γ -токотриенола, β -ситостерола и бетулина в разработанном фитопрепарате;

- доказательство фармакологической эффективности (противовоспалительное и ранозаживляющее действие) нового фитопрепарата в эксперименте на мышах и крысах.

Научные положения и выводы достоверны, что подтверждается достаточным объемом данных и количеством материала, современными методами исследования и статистической обработкой данных.

В диссертации использованы современные методы анализа (обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография, электронная и инфракрасная спектроскопия, биохемилюминесцентный анализ), данные которых подтверждают образование комплексов включения бетулина и тимола; обоснован выбор методик для качественного и количественного анализа компонентов фитопрепарата бетулина и тимола на основе масла семян тыквы. Достоверность результатов подтверждается математической обработкой данных на персональном компьютере Intel ® Core (TM) i3 CPU в среде Windows XP с использованием программы Microsoft Office Excel 2007, статистического пакета Statistica 7.0 фирмы STATSOFT.

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

Автором, Воробьевой О.А., в работе решалась важная практическая и научная задача – создание нового фитопрепарата противовоспалительного и ранозаживляющего действия из компонентов отечественного производства.

Воробьевой О.А. в диссертационном исследовании были развиты методологические подходы по улучшению растворимости бетулина за счет образования комплексов с токолами, каротиноидами и фитостеролами, что может быть использовано для повышения биодоступности труднорастворимых лекарственных веществ. Разработанные методики анализа токолов, каротиноидов, фитостеролов в маслах могут быть использованы в научно-исследовательской и учебной работе на кафедрах фармацевтической химии и фармакогнозии высших учебных заведений.

4. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 71 отечественный и 73 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 27 таблицами, 32 рисунками и 2 схемами.

Введение посвящено обоснованию актуальности создания новых дерматологических растительных лекарственных препаратов на основе бетулина, тимола, масла семян тыквы для наружного применения. Освещается степень разработанности данной темы, приводятся цель и задачи исследования.

Первая глава посвящена анализу имеющихся литературных данных, касающихся объектов исследования – бетулина, масла семян тыквы. Приводится информация о физико-химических и фармакологических свойствах веществ. Дается сопоставительный анализ составов растительных масел. Рассматривается рынок имеющихся дерматологических лекарственных средств наружного действия. Проведен критический анализ известных методов анализа соединений.

Вторая глава «Материалы и методы исследования» посвящена методикам исследования веществ в индивидуальном состоянии и в составе фитопрепарата, которые используются в диссертационной работе.

В третьей главе «Разработка и стандартизация нового фитопрепарата бетулина и тимола в масле семян тыквы» описываются и обсуждаются результаты работы по исследованию свойств фитопрепарата, свойств и взаимодействию компонентов в самом фитопрепарате между собой (получение комплексов включения бетулина и тимола, иммобилизация бетулина в бислойную мембрану на модели лецитинового монослоя). В главе 3 приводятся и обсуждаются результаты количественного анализа каротиноидного и жирнокислотного состава масла семян тыквы при входном контроле субстанций; методика пробоподготовки и данные по

количественному определению токолов, β -ситостерола и бетулина в фитопрепарате; данные качественного и количественного анализа тимола в составе фитопрепарата. Описываются данные доклинического исследования противовоспалительного действия фитопрепарата на модели острого ксилол-индуцированного ушного отека у мышей.

Четвертая глава посвящена описанию норм качества для разработанного фитопрепарата на основании проведенных испытаний и валидации методик анализа компонентов, описанных в третьей главе.

В пятой главе обсуждается возможность получения различных лекарственных форм на основе комбинации бетулина и тимола в масле семян тыквы, в частности, крема, губки и мази, а также приводятся данные по доклиническому исследованию ранозаживляющих свойств крема с бетулином на основе масла семян тыквы на модели ожоговой раны у крыс.

Приложения включают проект фармакопейной статьи на предложенный состав фитопрепарата, ^{13}C и ^1H ЯМР - спектральные данные на бетулин и таблицы по определению срока годности фитопрепарата.

По теме диссертации опубликовано 9 работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, оформлен 1 патент.

Данные диссертации используются в практической работе государственным автономным учреждением здравоохранения Нижегородской области «Нижегородский областной центр по контролю качества и сертификации лекарственных средств» (система по контролю качества препаратов), а также в учебном процессе на кафедре фармацевтической химии и фармакогнозии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в учебном процессе государственного бюджетного образовательного учреждения среднего профессионального образования Нижегородской области «Нижегородский медицинский базовый колледж».

Полученные автором результаты можно использовать при чтении лекций по курсам «фармацевтическая химия» и «фармакогнозия».

Вопросы и замечания:

1. Почему не приведены данные по содержанию действующих веществ в исходном сырье (бетулин, масло семян тыквы)? Почему выбрана группа веществ (жирные кислоты) для осуществления входного контроля сырья?
2. Каким образом было рассчитано значение $E_{1\text{см}}^{1\%}$ для каротиноидов по графику зависимости $A = f(m_{\text{МСТ}})$? Какую смысловую нагрузку несет коэффициент b в формуле определения суммарного содержания каротиноидов в фитопрепарате?
3. Обосновано ли предположение о переходе γ -токоферола в γ – токотриенол?
4. Корректно ли приводить значение среднего значения правильности для трех уровней концентрации каротиноидов (табл. 4.2, стр. 98)?
5. В работе предложен метод биомиметического моделирования проницаемости биологических веществ через липидные структуры. Насколько сопоставимы полученные автором данные с известными, и какими преимуществами обладает предложенный метод.
6. В качестве маркера и характеристики антирадикальной активности был использован метанольный раствор 2,2' – дифенил-1-пикрилгидразила. На каком основании была выбрана эта методика и насколько она экстраполируема к процессам живых систем?
7. Каким образом подтверждали димерную структуру бетулина, приведенную на рисунке 3.2. Если это литературные данные, то необходимо было указать источник. Если рисунок отражает собственные исследования, необходимо указать, какой метод квантово-химического расчета был использован и насколько обосновано подобное заключение.

8. Не совсем удачно скомпонован блок изучения фармакологической активности. Поскольку автором проведены подробные исследования взаимосвязанного комплекса моделей индуцированных патологий, представляется нерациональным разделения их по объектам исследования и блокам работы соответственно, что нарушает логическую последовательность комплексного исследования.

5. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат Воробьевой О.А. в полном объеме соответствует содержанию диссертации, кратко отражает структуру и основные положения, выносимые на защиту. Выводы в автореферате соответствуют выводам, приведенным в диссертации.

6. Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего Положения

Таким образом, диссертационная работа Воробьевой Ольги Александровны на тему: «Разработка и стандартизация фитопрепарата бетулина и тимола на основе масла семян тыквы», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи современной фармации по разработке нового противовоспалительного и ранозаживляющего фитопрепарата бетулина и тимола на основе масла семян тыквы, изучению его свойств, а также разработке методик качественного и количественного определения его компонентов.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Воробьевой Ольги Александровны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», 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 фармации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

г. Томск, Московский тракт, 2; телефон: 8 (3822) 901-101 добавочный 1927

электронная почта: mvb63@mail.ru

доктор фармацевтических наук по специальностям:

14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия;

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология



Белоусов Михаил Валерьевич

05.05.2016

