

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования

«Пермская государственная фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России)

Юридический адрес: Россия, 614990, г. Пермь, ул. Екатерининская, д. 101

Почтовый адрес: Россия, 614990, г. Пермь, ул. Полевая, д.2

Тел/факс (342) 233-55-01; 236-90-50; E-mail: perm@pfa.ru

ИНН 5902291011; КПП 590201001; ОГРН 1025900536760

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор

государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
профессионального образования «Пермская
государственная фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения Российской

Федерации.

кандидат фармацевтических наук, доцент

А.Ю. Турышев

«6» мая 2016 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Воробьевой Ольги Александровны на тему «Разработка и стандартизация фитопрепарата бетулина и тимола на основе масла семян тыквы», представленной на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность темы.

Фитопрепараты занимают особое место в арсенале современных лекарственных средств в терапии дерматологических заболеваний в связи с их высокой эффективностью и сниженным риском развития побочных эффектов.

В особенности эта проблема важна при лечении воспалительных процессов, сопряженных с отеками, ранами, в том числе гнойными, шелушением кожи. Наиболее эффективными лекарственными средствами для этой цели являются глюкокортикостероиды, имеющие ряд серьезных нежелательных эффектов при длительном наружном применении. К сожалению, на фармацевтическом рынке фитопрепаратов наружного действия для лечения дерматологических заболеваний недостаточно.

В последнее время интенсивно изучается природное соединение из класса тритерпеноидов – бетулин, выделенное из бересты березы. Эффективность этого соединения подтверждена многочисленными данными клинических и доклинических исследований в качестве противовоспалительного, гиполипидемического и противоопухолевого средства. Однако, существуют объективные трудности при создании лекарственных форм бетулина, поскольку он плохо растворяется как в полярных, так и в неполярных средах, вследствие чего необходимо введение веществ, играющих роль вектора доставки. При разработке дерматологических средств, требующих хорошего проникания бетулина в кожу, такими «партнерами» могут быть неполярные биологически активные вещества.

Автором, Воробьевой Ольгой Александровной, предложено использовать масло семян тыквы, содержащее компоненты, способные выполнять функцию вектора доставки бетулина, такие как токолы, каротиноиды, фитостеролы, ненасыщенные жирные кислоты, в качестве основы. Кроме того, уникальный комплекс биологически активных веществ в масле семян тыквы проявляет противовоспалительное действие. Недостатками использования растительных масел, обогащенных природными антиоксидантами, в дерматологических наружных средствах является их способность быстро окисляться на воздухе в процессе хранения, а также на коже. Введение синтетических антиоксидантов в фитопрепараты в ряде случаев крайне нежелательно в связи с их возможными побочными действиями. Воробьевой О.А. предложено

использовать природное соединение – тимол для предотвращения деградации легкоокисляющихся компонентов масла семян тыквы.

Крайне важной для достижения заданной цели была разработка и стандартизация методов количественного определения ингредиентов многокомпонентного масла семян тыквы, таких как токолы, β -ситостерол, ненасыщенные жирные кислоты, а также бетулина и тимола в фитопрепарате.

В связи с вышеизложенным диссертационная работа Воробьевой О.А., посвященная разработке и стандартизации нового противовоспалительного фитопрепарата бетулина и тимола на основе масла семян тыквы для местного лечения дерматологических заболеваний, является **актуальной**.

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России, номер государственной регистрации темы 01201063248.

Научная новизна исследования полученных результатов и выводов.

- Методами ИК-спектроскопии и изучения растворимости показано образование межмолекулярных комплексов по типу комплексов включения при взаимодействии бетулина и тимола в различных средах - в воде и в масле семян тыквы.
- На модели фосфолипидной мембраны доказана способность бетулина к сильным межмолекулярным взаимодействиям с липидами, что может характеризовать высокую биодоступность бетулина в многослойные липидные структуры кожи.
- Разработан новый противовоспалительный фитопрепарат бетулина и природного маслорастворимого терпена – тимола в масле семян тыквы *Cucurbita Pepo*. Показана роль тимола как стабилизатора фитопрепарата при хранении на воздухе и его способность ингибировать свободно-радикальную реакцию с 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом в фитопрепарате.

- Впервые доказаны противовоспалительная эффективность фитопрепарата бетулина и тимола в масле семян тыквы на модели острого воспаления и ранозаживляющее действие в эксперименте.
- Разработаны методики количественного определения каротиноидов, токолов, β -ситостерола и бетулина в новом противовоспалительном фитопрепарате.

Оценка содержания диссертации.

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

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 (высокоэффективная жидкостная хроматография, УФ- и ИК-спектроскопия, биохемилюминесцентный анализ), обеспечивающих разностороннее доказательство образования комплексов включения бетулина и тимола, обоснование выбора методик качественного и количественного анализа компонентов состава предложенного фитопрепарата. Достоверность результатов также подтверждена 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.

Основные положения исследования доложены на Всероссийских и региональных конференциях и конгрессах.

По теме диссертации опубликованы 9 печатных работ (из них 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России), получен 1 патент РФ на изобретение.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

1. Развитые в работе прогностические подходы к оценке межмолекулярных и фармацевтических взаимодействий между компонентами фитопрепарата на основе биомиметической модели проницаемости в лецитиновый слой, ИК-спектральных исследований, изучении антирадикальной способности относительно 2,2-дифенил-1-пикрилгидразида важны при разработке новых лекарственных средств.
2. Разработанные в работе методики пробоподготовки для анализа и количественного определения биологически активных веществ в многокомпонентном фитопрепарате позволяют расширить арсенал современных фармакопейных методов анализа многокомпонентных лекарственных препаратов. В частности, особое значение имеет защита анализируемых легкоокисляющихся компонентов в растворах от окисления введением фенольных антиоксидантов. В работе для этой цели продемонстрирована возможность использования тимола, как стабилизатора при пробоподготовке к ВЭЖХ-анализу токолов, фитостеролов в фитопрепарате.
3. Экспериментальное подтверждение противовоспалительной и ранозаживляющей активности (крысы, мыши) на простой модели острого воспаления – ксилोल-индуцированном ушном отеке и модели ожоговой раны позволяет дать однозначную оценку фармакологическим свойствам фитопрепарата.
4. ОФ-ВЭЖХ-методики анализа при разных режимах с использованием единой пробоподготовки, позволяющие выполнить количественное

определение α -токоферола, α -токотриенола, γ -токоферола, γ – токотриенола, β -ситостерола, имеют важное значение при фармакопейном анализе собственно растительных масел и фитопрепаратов на их основе.

Рекомендации по использованию результатов и выводов.

Разработанный проект фармакопейной статьи на новый фитопрепарат «Бетупам», после утверждения, может быть использован в работе фармацевтических предприятий, в частности, ОАО «Нижфарм», ООО «Биокор», ООО «Парафарм».

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, а также методики количественного определения токолов, β -ситостерола, каротиноидов целесообразно использовать в учебном процессе по дисциплинам - фармацевтическая химия и фармакогнозия в учебных заведениях высшего профессионального образования, а также они могут быть внедрены в научно-исследовательскую работу ВУЗов.

Вопросы и замечания.

1. В обзоре литературы имеется раздел «Анализ фармацевтического рынка дерматологических лекарственных средств наружного назначения» (с. 15-24). Однако в обзоре приведены лишь сведения по применяемым дерматологическим лекарственным средствам. Анализ фармацевтического рынка предполагает проведение специальных исследований по изучению нужного ассортимента лекарственных средств в аптечных учреждениях, например, региона.
2. В работе большое внимание уделяется методам обращённо-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии для количественного определения токолов и фитостеролов. Желательно было в литературном обзоре в разделе 1.3.1 (с. 34-36) привести критерии выбора методик пробоподготовки для этих классов соединений.
3. В формулу расчёта суммарного содержания каротиноидов входит величина удельного показателя поглощения (глава 2, с. 56). Впоследствии эта формула используется для расчёта каротиноидов, при этом значение этой величины не указано.

4. В работе отсутствуют сопоставительные данные по количественному определению каротиноидов с различными сорбентами.
5. В экспериментальной части не приведена методика оценки растворимости бетулина в различных средах, что мешает оценить данные таблицы 3.3 (с.67).
6. Непонятно, для какой цели была исследована антимикробная активность композиции (раздел 3.1.2). Необходимо было указать лабораторию, где был выполнен этот эксперимент.

Высказанные замечания не принципиальны; носят дискуссионный характер. Таким образом, диссертационная работа Воробьевой Ольги Александровны представляет собой результат целенаправленного научного поиска и характеризует автора как высококвалифицированного специалиста и исследователя в области фармацевтической науки и практики.

Заключение.

Диссертационная работа Воробьевой Ольги Александровны «Разработка и стандартизация фитопрепарата бетулина и тимола на основе масла семян тыквы», представленная на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором приведено решение важной задачи для фармацевтической отрасли, заключающейся в разработке и стандартизации нового противовоспалительного фитопрепарата для лечения дерматологических заболеваний.

По актуальности поставленных задач, научному уровню их решения, объёму и новизне исследований, степени обоснованности, достоверности и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Воробьевой Ольги 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 – Воробьева Ольга Александровна – заслуживает присуждения учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв обсуждён и утверждён на заседании кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 64 от 20 апреля 2016 г.).

20.04.2016

Профессор кафедры фармацевтической химии
факультета очного обучения государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего профессионального образования
«Пермская государственная фармацевтическая
академия» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук
(специальность 14.04.02 – фармацевтическая химия,
фармакогнозия), профессор

Ярыгина Татьяна Ивановна

Подпись
заверяю:

Ярыгина Т. И.
(нач. отдела кадров)

Ярыгина Т. И.

