

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шипилова Дмитрия Алексеевича  
«Новые производные  $\beta$ -циклодекстрина как потенциальные носители лекарственных  
средств. Особенности синтеза и фармакологического действия»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по  
специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Автореферат диссертации Шипилова Дмитрия Алексеевича посвящен достаточно популярному в современной химической науке направлению. Циклодекстрины, особенно  $\beta$ -циклодекстрин как наиболее доступный представитель, широко используются в синтетической практике. В последнее время широкую популярность получили исследования в области получения соединений циклодекстринов с лекарственными препаратами, представляющих собой как конъюгаты, так и супрамолекулярные соединения включения, при этом образование подобных соединений позволяет направленно изменять свойства лекарственных препаратов, повышая их качество. В связи с этим, тема исследования, выбранная автором, представляется актуальной и перспективной.

Диссертационное исследование отличается элементами новизны и отражает запросы практики, эксперимент выполнен с учетом анализа большого объема литературного материала (329 источников), что отражает знакомство автора с современным состоянием науки в данной области. Полученные автором результаты и их достоверность подтверждены данными физико-химических методов, в частности, спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  (в том числе двумерной спектроскопии).

При выполнении экспериментальной части исследования автором получены достаточно интересные фактические результаты. Замещение по гидроксильным группам циклодекстринов обычно осложнено по причине образования смеси гомологов с различной степенью замещения и свободного циклодекстрина, сложной для выделения конечного продукта. В этом плане предложенные автором методы монозамещения являются весьма перспективными, так как позволяют решить проблему селективности. Синтезированные катионные аминиевые производные показали себя как перспективные носители для получения конъюгатов и соединений включения с лекарственными препаратами, что может быть применено в синтетической практике фармацевтической химии.

Особенно интересен обнаруженный факт селективного моноацилирования карбоновыми кислотами даже в избытке ацилирующего реагента, который автор

объясняет супрамолекулярным эффектом. В данном случае решается проблема дальнейшего разделения смеси гомологов для выделения целевого продукта, а также существенно повышается его выход. Таким образом, предложенный автором метод мономодификации может быть использован для направленного изменения свойств циклодекстрина и лекарственного препарата. Следует отметить, что предложенный автором подход к доказательству существования супрамолекулярного эффекта при ацилировании (отсутствие ацилирования при включении в полость адамантана) прост в исполнении и может являться косвенным доказательством данного эффекта. Ацилирование гидроксипропильного производного, предложенное автором, расширяет возможности метода, позволяя проводить процесс в водной среде (без применения органических растворителей), что соответствует современным подходам зеленой химии.

Получение конъюгатов циклодекстринов с дикарбоновыми кислотами, в частности, с терефталевой кислотой, также может быть рассмотрено как перспективное направление фармацевтической химии, так как в данном случае связывание может привести к существенной защите препарата от воздействия внешних факторов. Еще большее изменение свойств (устойчивость к внешнему воздействию, водорастворимость) можно ожидать при включении лекарственного препарата в полость циклодекстрина, что было достигнуто с применением кетопрафена, напроксена и рядом предельных дикарбоновых кислот.

Фармакологические испытания, проведенные на базе специализированного центра, продемонстрировали повышение активности и терапевтического эффекта для полученных в работе конъюгатов и комплексов включений, что еще раз демонстрирует практическую значимость проведенного исследования и перспективность данного направления.

По автореферату имеются следующие **замечания**.

Из автореферата не совсем понятно, что демонстрирует спектр ЯМР  $^1\text{H}$  в случае получения соединений включения: соотношение «гость : хозяин» или само образование комплекса? Если образование комплекса, то какие характеристики на это указывают?

При обсуждении параметров полученных соединений включения (таблица 1) приводится сравнение хроматографической подвижности свободных кислот и образующихся комплексов. Возможно, в этой таблице имело смысл привести величину  $R_f$  и для свободного циклодекстрина, что более наглядно демонстрировало бы образование комплекса по изменению хроматографической подвижности как «гостя», так и «хозяина».

Однако, указанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку качества диссертационного исследования.

Анализ материалов автореферата позволяет заключить, что представленная диссертационная работа соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Шпилов Дмитрий Алексеевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Заведующий кафедрой химии,  
экологии и методики обучения химии  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Южно-Уральский государственный  
гуманитарно-педагогический университет»  
кандидат химических наук, доцент  
27.03.2018 г.



А.А. Сутягин

Сутягин Андрей Александрович,  
454080, г. Челябинск, пр. Ленина, 69,  
Южно-Уральский государственный  
гуманитарно-педагогический университет.  
E-mail: [sandrey0507@mail.ru](mailto:sandrey0507@mail.ru)  
Тел.: 8(351)2105432

*Подпись зав. кафедрой  
химии, экологии и Мех  
Сутягина А.А.*

*во время*



*д. хим. наук  
Мантуров С.Ф.*

*(Мантуров С.Ф.)*