

УТВЕРЖДАЮ



Проректор по научной деятельности
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава
России, д.м.н., доцент

С.В.Поройский

« 04 » апреля 2023 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Разработка состава и технологические исследования скорректированной лекарственной формы на базе фитокомпозиции с желчегонным эффектом» выполнена на кафедре фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института - филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

В период подготовки диссертации Ахмедов Фарход Аламхонович являлся соискателем кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института - филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (2022-2023 г.).

В 1999 году окончил «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» по специальности «Фармация».

Справка №135 о сдаче кандидатского минимума выдана 29.08.2023 г. Пятигорским медико-фармацевтическим институтом - филиалом ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (История и философия науки (медицина и фармация) «Отлично», 13.03.2023 г.; Иностранный язык (английский) «Отлично», 15.03.2023 г.; Промышленная фармация и технология получения лекарств «Отлично», 17.03.2023 г.

Тема утверждена на заседании Ученого совета (протокол № 10 от 20.04.2022). Научный руководитель – доктор фармацевтических наук, доцент Огай М.А., утверждена приказом от 06.04.2022 № 21/асп.

Научный руководитель – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института - филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, доцент, Огай Марина Алексеевна.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы. Лекарственное сырье растительного происхождения и лекарственные препараты на его основе занимают важное место в фармакотерапии большого количества хронических заболеваний человека. На их долю приходится порядка 25% от общего количества зарегистрированных лекарственных средств, которые по составу можно разделить на: «Экстракционные препараты (экстракты, настойки, масла)» (5,27 %), «Препараты индивидуальных веществ» (5,00 %), «Лекарственное растительное сырье» (3,95 %), «Высокоочищенные препараты» (1,91 %), «Комбинированные препараты» (8,54 %) [Н.Н. Бойко и др., 2017]. Исследования показывают, что распределение зарегистрированных лекарственных средств по видам лекарственных форм в процентном выражении выглядит следующим образом: твердые формы: таблетки - 7,36%, капсулы - 1,68%, порошки / гранулы - 0,91%; жидкие формы: растворы - 3,65%, настойки - 2,3%, экстракты - 0,32%; лекарственное растительное сырье: трава - 1,02%, листья - 0,82%, сборы - 0,62%, цветки - 0,45%, плоды - 0,32%, корни или корневища - 0,30% [Н. Н. Бойко и др., 2017].

Лекарственные препараты на основе лекарственного сырья растительного происхождения входят в состав всех фармакотерапевтических групп, но чаще всего встречаются в следующих: пищеварительный тракт и обмен веществ (5,62 %), нервная система (5,06 %), дыхательная система (4,24 %), сердечно-сосудистая система (2,96 %), противоопухолевые и иммуномодулирующие препараты (2,76 %) [И. В. Сакаева и др., 2013].

Заболевания данных пяти групп относятся к наиболее распространенным на планете, а лекарственные препараты – к наиболее актуальным. Порядка 2,4 % фитопрепаратов зарегистрированных в России, в форме «Препараты индивидуальных веществ», входят в перечень жизненно-важных лекарственных препаратов (ЖНВЛП), и могут быть использованы в том числе для лечения онкологических заболеваний.

Значительная распространенность заболеваний пищеварительной системы среди трудоспособного населения в возрасте 20–40 лет, а также постоянный рост заболеваемости и потенциальная потеря трудоспособности больными, делает данную группу заболеваний как социально, так и экономически значимыми вопросами в современной гастроэнтерологии [Л. М. Мосина и др., 2022].

Заболевания пищеварительного тракта как функционального, так и органического характера носят системный и, зачастую, рецидивирующий характер. Также они нередко сопровождаются осложнениями, затрагивающими иммунную, эндокринную, нервную системы. Таким образом, лечение заболеваний пищеварительной системы должно быть комплексным и приводить к максимально быстрому избавлению от симптомов [С.С. Вялов, 2012].

В успешности лечения таких хронических заболеваний весомую роль играет приверженность пациентов к терапии – соблюдение режима приема препаратов, диеты и других рекомендаций врача. При этом стоит помнить, что большое влияние на комплаентность больных оказывают социально-экономические факторы [Т. В. Самбукова и др., 2017].

В этом ключе обосновано применение фитопрепаратов при заболеваниях органов пищеварения [О.Я. Мищенко, 2018].

Для лечения холестаза назначают препараты из следующих групп: гепатопротекторы для защиты клеток печени от повреждений (эссенциальные фосфолипиды, ингибиторы перекисного окисления липидов, аминокислоты); спазмолитики для устранения спазма желчных протоков; желчегонные средства

(если у пациента не обнаружены камни в желчном пузыре или в протоках); антигистаминные средства для подавления кожного зуда.

С лечебно-профилактической целью рекомендуют как желчегонное средство - сироп «Холосас». Сироп «Холосас» - оказывает стимулирующее влияние на стенку желчного пузыря, способствуя увеличению скорости оттока желчи, уменьшению болевого синдрома при патологии печени и желчевыводящих путей. «Холосас» назначают как вспомогательное средство (ВС) для лечения больных при хронических некалькулезных холециститах, холангитах, хронических гепатитах [Н.П. Гляделова и др., 2012].

Однако, в его состав входит сахарный сироп, который не всегда применим у некоторых категорий больных, в том числе у такой распространенной нозологической группы – как больные сахарным диабетом. Поэтому, разработка лекарственных форм (ЛФ) с желчегонной активностью, но имеющих в своем составе если и сахара, но природного происхождения – вопрос актуальный.

В рамках этой концепции (Т.С. Широко и др., 1991) наше внимание привлекло сырье – плоды шиповника и шелковицы, в которых богатый комплекс биологически активных веществ (БАВ), в том числе полифенольный [Т.Н. Бобрышева, 2021].

Польза полифенолов для организма человека связана с участием в гашении свободных радикалов и предотвращении повреждения клеток, что особенно значимо в снижении риска развития многих хронических заболеваний [Т.Н. Бобрышева, 2021].

В целом, для полифенолов, отмечается антиканцерогенное, противовоспалительное, антидиабетическое, антилипидемическое, желчегонное действие. Несмотря на широкую распространенность в натуральных продуктах питания, полифенолы отличаются низкой биодоступностью [Н. Ламан и др., 2017].

Шиповник – это достаточно распространенное растение. С точки зрения лечебно-профилактических средств (ЛПС) шиповник интересен как

поливитаминная культура. Также, согласно данным литературы, в плодах шиповника содержатся каротиноиды, дубильные вещества, флавоноиды, пектиновые вещества, различные сахара, макро и микроэлементы, жирные масла, состоящие из моновенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, органические кислоты [К. Шаушеков, К. Т. Омарова, Р. Н. Пак и др., 2005].

Жидкий экстракт из плодов шиповника собачьего является составляющей многих ЛФ, в том числе основным компонентом сиропа «Холосас», зарекомендовавшего себя как препарат для лечения желчевыводящих путей [Е.В. Сергунова, А. А. Сорокина, М. А. Корнюшина, 2012].

Шелковица или тут - известное и весьма распространенное растение с глубокой древности в лечебной практике. Из истории известно об использовании шелковицы белой народами Востока, Средней Азии и Кавказа как источника природных сахаров и других ценных составляющих в виде сиропа «Дошаб» и «Бекмез», приготовленного из ее плодов и применяющегося при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, ишемии, в качестве кровоостанавливающего средства, для лечения крапивницы и скарлатины, а также широко применяемое в качестве желчегонного средства [Р.Г. Шарипова, 2022].

Полисахариды шелковицы обладают антидиабетическими, иммуномодулирующими, противовоспалительными, антиоксидантными, гепатопротективными, ренопротективными свойствами. Тутовые плоды ингибируют фермент монооксидазу, что перспективно при лечении гипертонической болезни и болезни Паркинсона. В народной медицине применяют как противоопухолевое, антиметастатическое средство [И. Д. Кароматов, Ф. Икромова, 2018].

Растение входит в Фармакопеи Китая (Фармакопея-Х, 2015 г.), Японии (Фармакопея-XVII, 2016 г.), но не представлено ни в России, ни в Таджикистане в официальной медицине. В Республике Таджикистан разработаны Технические условия (ТУ): Свежие плоды шелковицы белой (ТУ

9164РТ 025099746-001-2023); Сухие плоды шелковицы белой (ТУ 9164РТ 025099746-002-2023); Сгущенный сок плодов шелковицы белой (ТУ 9164РТ 025099746-003-2023).

Исходя из вышеизложенного, аргументирована необходимость разработки скорректированной лекарственной (КЛФ) формы на основе плодов шиповника собачьего в виде раствора для внутреннего применения, с использованием плодов шелковицы белой в качестве вспомогательного компонента, богатого сахарами. Также необходимо создать методики анализа как для конечной лекарственной формы, так и для полупродуктов, а также провести фармакологические исследования [Р.В. Якусевич, 2013]

В связи с вышеизложенным, **целью** настоящего исследования явилась разработка лекарственной формы в виде комплексного раствора, в состав которого входят шиповника плодов экстракт и шелковицы плодов экстракт, его стандартизация, а также изучение фармакотерапевтических свойств полученного скорректированного лекарственного средства.

Личный вклад автора в проведенное исследование. Автору принадлежит ведущая роль в выборе и обосновании актуальности темы диссертационной работы, участии в публикациях, выступлениях на научных конференциях. Основные экспериментальные результаты, приведенные в диссертации, получены автором или при его непосредственном участии. Автором выполнены исследования по получению раствора на базе извлечения из плодов шелковицы и плодов шиповника, разработаны методики идентификации, оценки чистоты и количественного определения основных БАВ. На основе результатов исследования составлены и утверждены технические условия (ТУ), лабораторный регламент (ЛР), опытно-промышленный регламент (ОПР).

Конкретное личное участие соискателя в получении научных результатов, изложенных в диссертации. Автор лично проводил подробный анализ современной отечественной и зарубежной литературы, охватывающей представления о поставленной проблеме. Диссертантом лично был проведен

тщательный анализ результатов исследования, которые обработаны с использованием современных статистических методов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации. Достоверность полученных результатов определяется, прежде всего, многообразием и тщательностью проведенных экспериментов. Статистическая обработка полученных данных проведена в соответствии с ГФ XIV изд. с использованием программного обеспечения «Microsoft Office Excel 2019».

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, являются обоснованными, достоверными и логически вытекают из результатов эксперимента. Обоснованность и достоверность научных положений и выводов базируется на большом объеме литературных и экспериментальных данных, полученном с использованием современных методов исследования. Для обеспечения достоверности полученных экспериментальных данных применялись современное оборудование, имеющее действующие свидетельства о поверке, а также методы физико-химического анализа; проведена валидация аналитических методик; использованы различные технологические и фармакологические методы.

Степень научной новизны результатов, представленных автором. Научная новизна проведенных исследований заключается в получении скорректированной лекарственной формы - раствора для внутреннего применения, в состав которого входят шиповника и шелковицы плодов экстракты жидкие. Разработана и валидирована методика количественного определения биологически активных веществ в растворе для внутреннего применения с извлечениями из плодов шелковицы и шиповника. Теоретически и экспериментально обоснована технология производства разработанной лекарственной формы. Доказана сопоставимая желчегонная активность предложенной лекарственной формы, с зарегистрированным лекарственным препаратом «Холосас».

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные пути их использования. Теоретическая значимость работы состоит в получении и структуризации знаний с целью разработки комплексных препаратов из растительного сырья, оценки их физико-химических и технологических свойств. Одним из ключевых аспектов работы является разработка основных критериев процесса экстракции для получения жидкого экстракта из плодов шиповника собачьего, густого экстракта из плодов (сухих и свежих) шелковицы белой и обосновании состава его скорректированной лекарственной формы - раствора для внутреннего применения, который предлагается впервые. Проведенные технологические, биофармацевтические и фармакологические исследования позволят рекомендовать предложенный раствор для внутреннего применения к производству как эффективную лекарственную форму с улучшенными органолептическими свойствами, по сравнению с сиропом «Холосас». Разработана технологическая схема производства раствора для внутреннего применения, определены критерии качества, установлен срок годности.

По результатам диссертационной работы разработаны, апробированы и утверждены:

- Технические условия (ТУ): Свежие плоды шелковицы белой (ТУ 9164РТ 025099746-001-2023); Сухие плоды шелковицы белой (ТУ 9164РТ 025099746-002-2023); Сгущенный сок плодов шелковицы белой (ТУ 9164РТ 025099746-003-2023);
- Лабораторный регламент (ЛР) на производство экстракта плодов шелковицы белой густого (ЛР 936350-005-2023);
- Опытно-промышленный регламент (ОПР) на производство скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой – «Холарон» (ОПР 936350-006-2023);

- Акт апробации №5 в ООО «Фармико», г. Душанбе, объект апробации – скорректированный раствор, из экстракта плодов шиповника собачьего и шелковицы белой (15.03.2023 г.);
- Акт внедрения №3 в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии, фармакогнозии и экономики фармации, фармакологии и клинической фармакологии НОУ. «Медико-социальный институт Таджикистана» фрагмент диссертационных исследований по скорректированным сиропам, имеющий теоретическое и практическое значение (13.06.2023 г.);
- Акт внедрения №1 в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино, фрагмент диссертационных исследований по скорректированным сиропам, имеющий теоретическое и практическое значение (16.06.2023 г.).

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати. По теме диссертационной работы опубликовано 10 научных работ, в том числе 2 в изданиях, рекомендуемых ВАК, получены 3 патента.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Ахмедов, Ф. А. Местно-раздражающее действие сиропа «Холагон» в хроническом эксперименте у белых крыс / Ф. А. Ахмедов // Материалы ежегодной XXV-й научно- практической конференции «Опыт и перспективы формирования здоровья населения. – Душанбе, 2019. – С. 53-53.
2. Ахмедов, Ф. А. К вопросу изучения острой токсичности сиропа «Холагон» у белых крыс и мышей / Ф. А. Ахмедов // Сборник материалов второго съезда врачей республики Таджикистан «Современные принципы профилактики, диагностики и лечения соматических заболеваний. – Душанбе, 2019. – С. 32-33.
3. Разработка технологии сухого экстракта из плодов шиповника обыкновенного / Ф. А. Ахмедов, Х. Абдукаримзода, Р. Ш. Сафарзода, Д. Р. Халифаев // Материалы международной 67-ой Научно-практической конференции, посвященной 80-летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино и «Годам

развития села, туризма и народных ремесел (2019 – 2021). – Душанбе. - Том III. - 2019. – С. 11-12.

4. Ахмедов Ф. А. Действие сиропа «Холагон» на некоторые функциональные показатели почек у белых крыс в эксперименте / Ф. А. Ахмедов, Т. М. Зубайдова, Ш. Н. Шамсудинов // Материалы международной научно-практической конференции, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019 – 2021) Фундаментальные основы инновационного развития науки и образования. – Душанбе. – Том 3. – 2020. – С 68-70.

5. Ахмедов, Ф. А. Количественная оценка состава основных компонентов *Morus alba* произрастающего в Таджикистане / Ф. А. Ахмедов, Д. Р. Халифаев, А. С. Джонмуродов // // Наука и инновация. – 2020. – № 3. – С. 147-153.

6. Антиоксидантная активность шелковицы белой (*Morus alba*) произрастающей в Таджикистане / Ф. А. Ахмедов, А. С. Джонмуродов, А. С. Имомиен, Д. Р. Халифаев, С. Дж. Юсуфи // Наука и инновация. – 2021. – № 1. – С. 11-18.

7. Анатомическое и гистохимическое изучение плодов и семян барбариса разнокистевидного и шиповника обыкновенного, произрастающих в условиях Центрального Таджикистана / Ф. А. Ахмедов, Ш. Ш. Курбонбекова, С. Д. Юсуфи [и др.] // Наука и инновация. – 2021. – № 3. – С. 131-138.

8. Ахмедов, Ф. А. Обзорная статья на основе плодов барбариса разнокистевидного (*Heteroborys* E. Wolf), шелковицы белой (тутовник) (*Morus alba* L.) и шиповника обыкновенного (*Rosa canina* L.), произрастающих в Республике Таджикистан / Ф. А. Ахмедов // Наука и инновация. – 2021. – № 4. – С. 121-133.

9. Разработка методики ВЭЖХ с целью стандартизации сиропов лекарственных с фитоконпонентами / Ф. А. Ахмедов, Д. М. И. Мониб, С. О. Лосенкова [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 154-162

10. Разработка состава, технологии сиропа с фитоконпонентами и определение норм качества / Ф. А. Ахмедов, З. А. Кадилаева, М. А. Огай [и др.] //

Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2022. – № 2. – С. 52-60.

11. Патент № TJ 1351 (51), Республика Таджикистан, МПК А61К36/00; А23L 2/02; А23L 19/00. Лекарственное средство «Холарон» с желчегонным эффектом: выдан 24.02.2023 / Ф. А. Ахмедов, М. А. Огай, С. Дж. Юсуфи, Р. Имоиен

12. Патент № TJ 1356 (51), Республика Таджикистан, МПК МПК:А23L 2/02; А23L 19/00. Способ получения сгущенного сока из шелковицы белой: выдан 15.03.2023/ Ф. А. Ахмедов, М. А. Огай, Р. Имоиен

13. Патент № TJ 786 (51), Республика Таджикистан, МПК А61К36/00; А61К36/29; А61К36/605; А61Р1/16. Сироп «Холагон» для терапии заболеваний желчевыводящих путей: выдан 29.07.2016 / Ф. А. Ахмедов, А. А. Саидов, Х. Ш. Джураев, Дж. Н. Джамшедов

Апробация диссертации. Основные результаты диссертационной работы доложены на следующих научно-практических конференциях:

- ежегодной XXII научно-практической конференции с международным участием ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан», посвященной 25-летию независимости Республики Таджикистан «Роль последипломного образования в развитии медицины Республики Таджикистан» (г. Душанбе, 25 ноября 2016 г.);
- ежегодной XXIII научно-практической конференции с международным участием ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан», посвященной году молодежи «Медицинское образование и здоровье в 21 веке» (г. Душанбе, 17 ноября 2017 г.);
- втором Съезде врачей Республики Таджикистан «Современные принципы профилактики диагностики и лечения соматических заболеваний». - Душанбе. - 29.06.2019. – 2019;

- ежегодной XXV-й научно–практической конференции «Опыт и перспективы формирования здоровья населения». – Душанбе. – 8 ноября 2019. – 2019;
- на международной 67-ой Научно-практической конференции, посвящённая 80-летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)» - Душанбе. – 29.11.2019;
- международной научно-практической конференции, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)»
Фундаментальные основы инновационного развития науки и образования. – Душанбе. - 27.11.2020;
- ежегодной XXVI научно-практической конференции с международным участием ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» «Новые направления развития медицинской науки и образования» (г. Душанбе, 05 ноября 2020 г.);
- принял участие в работе I Конгресса фармацевтов Таджикистана с международным участием «Актуальные вопросы развития фармации Таджикистана», посвященного 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан, «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021 гг.)» и 40-летию фармацевтического факультета ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»;
- принял участие в III Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы фармакологи: от разработки лекарств до их рационального применения» (Узбекистан, г. Бухара, 19-20 мая 2022 г.);
- принял участие в ежегодной республиканской научно-практической конференции НОУ «Медико-социальный институт Таджикистана» на тему: «Актуальные проблемы клинической и социальной медицинской науки, пути её развития в Республике Таджикистан» с участием международных специалистов» (г. Душанбе, 22-23 сентября 2023 г.).

Соответствие содержания диссертации специальности, по которой работа рекомендуется к защите.

Диссертационная работа соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств (ВАК РФ - 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств).

Диссертационная работа Ахмедова Ф.А. на тему «Разработка состава и технологические исследования скорректированной лекарственной формы на базе фитокомпозиции с желчегонным эффектом», выполненная под руководством доктора фармацевтических наук, доцента Огай Марины Алексеевны, является завершённым научно-квалификационным трудом, в котором решена важная научная задача современной фармацевтической науки - разработка лекарственных средств из лекарственного растительного сырья с желчегонной активностью.

Таким образом, по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Ахмедова Фархода Аламхоновича, на тему «Разработка состава и технологические исследования скорректированной лекарственной формы на базе фитокомпозиции с желчегонным эффектом», соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 26 октября 2023 г.) и «Типового положения о диссертационных советах» ВАК при Президенте Республики Таджикистан, утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30.06.2021, № 267, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств (3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств), предъявляемым к кандидатским диссертациям, и может быть рекомендована к публичной защите в специализированном диссертационном совете.



Заключение принято на расширенном заседании кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, совместно с членами проблемной комиссии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава

России.

Присутствовало на заседании 17 человек.

Результаты голосования: «за» - 17, «против» - нет, «воздержавшихся» - нет, протокол №1 от «28» марта 2023 г.

Председатель расширенного
заседания, д.ф.н., доцент
Секретарь, к.ф.н.

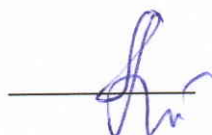



Д.В. Компанцев

Е.В. Ковтун

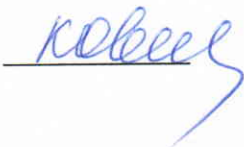
Рецензенты:

Профессор кафедры фармации ФПО
Пятигорского медико-фармацевтического
института филиала ВолгГМУ,
доктор фармацевтических наук





И.Н. Айро

Кандидат фармацевтических наук, доцент
кафедры фармацевтической технологии
с курсом медицинской биотехнологии
Пятигорского медико-фармацевтического
института филиала ВолгГМУ



Е.В. Ковтун



Подпись(и) 
Ковтун Е.В., 
Заверяю: 
Начальник отдела кадров
Пятигорского медико-фармацевтического института
филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России