

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, доцента Джавахян Марины Аркадьевны на диссертационную работу Ахмедова Фархода Аламхоновича на тему:

«Разработка состава и технологические исследования корригированной лекарственной формы на базе фитокомпозиции с желчегонным эффектом», представленной в диссертационный совет 6Д.КОА-031 при ГОУ «ТГМУ им.

Абуали ибни Сино», на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств

Актуальность выполненного исследования

Лекарственные средства, полученные на базе природных сырьевых объектов, всегда были, есть и будут чрезвычайно значимы для медицинской и фармацевтической практики в самых различных её направлениях.

Так, на долю лекарственных препаратов растительного происхождения приходится более 25% от общего числа зарегистрированных на сегодня лекарственных средств. И эта цифра не предельна, так как сырьевая база лекарственных растений Таджикистана богата и разнообразна, а ассортимент существующих и разрабатываемых фитопрепаратов охватывает практически все фармакологические группы. Около 6% из них касаются болезней пищеварительной системы.

Значительная распространенность заболеваний пищеварительной системы среди трудоспособного населения в возрасте 20–40 лет, а также постоянный рост заболеваемости и потенциальная потеря трудоспособности больными этого профиля, делает данную группу заболеваний как социально, так и экономически значимыми в современной гастроэнтерологии.

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.

В этом ключе обосновано применение фитопрепаратов при заболеваниях органов пищеварения.

Одним из выраженных патологий заболеваний ЖКТ является холестаз.

Для лечения холестаза назначают в основном следующие лекарственные препараты: гепатопротекторы для защиты клеток печени от повреждений (эссенциальные фосфолипиды, ингибиторы перекисного окисления липидов, аминокислоты); спазмолитики и антигистаминные средства.

С лечебно-профилактической целью рекомендуют 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. Таким образом, «Холосас» - средство широкого профиля.

Однако, в его состав входит сахарный сироп, который не всегда применим у некоторых категорий больных, в том числе если речь идёт о больных сахарным диабетом.

Желчегонные сиропы представлены тремя наименованиями. В «Холосасе» - плоды шиповника (водный экстракт), в «Гепахоле» плоды шиповника (водный настой), в «Астфарме» плоды шиповника (экстракт сухой, настой). Однако, они не могут в полном объеме обеспечить выраженную комплексность действия. Других фитопрепаратов аналогичной направленности действия пока нет.

Поэтому, разработка лекарственных форм (ЛФ) с желчегонной активностью, но имеющих в своем составе сахара природного происхождения – вопрос актуальный.

Целью диссертационного исследования Ахмедова Ф.А. 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 корrigированного лекарственного средства.

Для достижения поставленной цели автором были поставлены следующие **задачи**:

1. Провести информационную подготовку и обосновать выбор лекарственной формы;
2. Установить и обосновать выбор оптимального состава и количества вспомогательных веществ;
3. Провести экспериментальные исследования в области биофармации *invitro*;
4. Обосновать состав лекарственной формы;
5. Теоретически и экспериментально обосновать технологию производства лекарственной формы;
6. Провести стандартизацию разработанной лекарственной формы;
7. Разработать валидацию необходимых методик;
8. Провести изучение фармакотерапевтического действия предложенной лекарственной формы.

И цель, и задачи сформулированы убедительно и свидетельствуют о достаточном объеме диссертационных исследований и вполне возможной их реализации.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Научная новизна заключается прежде всего в создании оригинальной лекарственной формы, а именно, корригированного перорального раствора на базе фитокомпозиций - экстрактов плодов шиповника и шелковицы. Впервые теоретически и экспериментально обоснована технология производства разработанной лекарственной формы и предложена оптимальная технологическая схема с отмеченными критическими точками.

Проведена разработка и валидация методики количественного определения биологически активных веществ в растворе. Впервые доказано, что предлагаемая лекарственная форма обладает эквивалентной желчегонной активностью в сравнении с зарегистрированным препаратом. Научная новизна также подтверждена тремя патентами: Патент № TJ 786 (51), Сироп новизна также подтверждена тремя патентами: Патент № TJ 786 (51), Сироп «Холагон» для терапии заболеваний желчевыводящих путей; Патент № TJ 1351 (51), Лекарственное средство «Холарон» с желчегонным эффектом; Патент № TJ 1356 (51), Способ получения сгущенного сока из шелковицы белой. Достоверность полученных результатов подтверждается применением общенаучных методов исследования, полнотой информационного, теоретического и экспериментального обеспечения на современном уровне.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Основные выводы и рекомендации, изложенные в работе, подтверждены и обоснованы полученными в ходе работы экспериментальными данными.

Достоверность и обоснованность результатов не вызывают сомнений, поскольку экспериментальные работы были проведены с помощью современного оборудования, аппаратурного оформления и программного обеспечения.

Научные выводы, приведенные в настоящей диссертации, основываются на проведенных экспериментах, в связи с чем можно сделать вывод об их достоверности. Достоверность полученных результатов определяется объемом изученной информационной базы и обширностью исследования, применением различных современных методов анализа, математико-статистической обработкой данных. Для обеспечения достоверности применялись современные методы физико-химического анализа, технологические, биологические, фармакологические методы, проведена валидация аналитических методик. Статистическая обработка данных проводилась согласно требованиям современной нормативной документации.

Основные результаты диссертационной работы изложены на региональных и международных научно - практических конференциях.

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

Значимость для науки и практики результатов диссертации очевидна. Разработан опытно-промышленный регламент на производство корригированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой – «Холарон». Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре фармацевтической технологии в Таджикском государственном медицинском университете им. Абуали ибни Сино и НОУ «Медико-социальный институт Таджикистана».

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Пятигорского медико-фармацевтического института - филиала ФГБОУ ВолгГМУ Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Область исследования соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.04.01 - Технология получения лекарств пунктам: 1. (Исследования теоретических основ фармацевтической технологии, валидации, управление рисками, перенос технологий с этапа фармацевтической разработки в серийное производство). 2. (Исследования по созданию систем обеспечения качества для каждого этапа жизненного цикла лекарственных средств. Разработка принципов и основ создания фармацевтических производств). 4 (Исследования по изучению особенностей технологии получения готовых лекарственных форм из различных видов субстанций, сырья и вспомогательных веществ).

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 163 страницах машинописного текста, содержит 26 таблиц, 16 рисунков, состоит из введения, общей характеристики исследования, обзора литературы (1 глава), 1 главы, посвященной материалу и методам исследований, 3 глав собственных исследований, обзора результатов исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Список литературы включает 160 источников, в том числе 14 - иностранных.

Глава 1. Современные корrigированные лекарственные формы шиповника и шелковицы, состояние исследований (Обзор литературы).

Обзор литературы – глава объемная, насчитывает 37 страниц. Состоит из 4 пунктов, включающих 13 подпунктов. Начинается традиционно – изложена информация по плодам шиповника собачьего и шелковицы белой, которые рассмотрены с точки зрения химического состава, описано их фармакологическое действие, имеющиеся на фармацевтическом рынке препараты на их основе, отмечены противопоказания. Далее в обзоре охарактеризованы сиропы, описана их номенклатура, имеющихся на фармацевтическом рынке, уделено внимание корригированию – как приему разработки жидких лекарственных форм.

Обзор объемный. Заканчивается обзор заключением.

Глава 2. Объекты и методы исследования. Глава также построена традиционно. Занимает 15 страниц: автор описывает объекты – шиповник собачий, обосновывается применение именно этого вида; шелковицу белую – также обосновывается выбор данного вида. Биофармацевтические методы выделены в отдельный параграф. Заканчивается глава 2 – Дизайном исследований, который в полном объеме характеризует этапы экспериментальных исследований. Заканчивается – традиционно выводами.

Глава 3. Разработка технологии и норм качества экстракта из плодов шиповника обыкновенного. Исследования по разработке технологии и норм

качества экстракта из плодов шиповника собачьего. Глава состоит из 17 страниц. В ней представлены исследования по рациональной технологии получения полу продукта - жидкого экстракта из плодов шиповника собачьего. При этом представлена технологическая часть, и аналитическая. В технологической части автор подробно обосновывает выбор оптимального способа производства жидкого экстракта из плодов шиповника собачьего, обосновывает температурный режим экстрагирования по методике, разработанной проф. Зилфикаровым И.Н. При характеристике аналитических исследований соискатель подробно рассматривает все условия эксперимента, приводит необходимые хроматограммы и делает соответствующие заключения. Глава заканчивается выводами.

Глава 4. Разработка состава и технологические исследования корrigированного комплексного раствора, содержащего экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой. Глава – основная. Посвящена разработке конечной лекарственной формы - корригированного комплексного раствора для применения внутрь. Состоит из 24 страниц. Имеется обоснованный выбор оптимального вспомогательного компонента в виде густого экстракта из плодов шелковицы белой, после которого описывается 2 способа получения – из сухих плодов и свежих, чтобы была возможность при условии масштабирования круглогодично производить конечную лекарственную форму. Уделено внимание установлению норм качества полученной лекарственной формы. Глава заканчивается выводами.

Глава 5. Фармакологические исследования разработанной лекарственной формы - корригированного комплексного раствора для приема внутрь, содержащего экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой. Глава посвящена определению специфической активности разработанного корригированного комплексного раствора для приема внутрь, содержащего экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой. Доказано, что разработанная композиция, обладает желчегонной активностью - соизмеримой с препаратом сравнения - «Холосас». Однако, в отличие от последнего, содержит природные сахара в виде фруктозы и может применяться больными, имеющими ограничения в применении сахаров.

Общее заключение в полном объеме соответствует поставленным задачам.

Автореферат полностью раскрывает содержание диссертации, которое так же вполне определенно отражено в публикациях и представлено на научных конференциях.

В целом диссертация производит приятное, положительное впечатление. Однако, некоторые вопросы у нас возникли.

Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации

По структуре работы:

1. Глава 1. (Обзор литературы) слишком объемная. Можно было сократить информацию по сиропам, ограничиться только характеристикой тех, которые применяются при холестазе и других заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

2. Глава 1. Можно было сократить информацию по корригированию, так как разработанная лекарственная форма не требовала применения корригентов вкуса, цвета и запаха, так как обладает сама по себе приемлемыми органолептическими свойствами.

3. Глава 4. Também имеет очень большой объем. Логично было разделить ее на две. В отдельную главу вынести исследования по получению густого экстракта из плодов шелковицы белой. А вот получение корригированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой сделать отдельной главой.

По содержанию:

1. Анализ шелковицы белой и конечной лекарственной формы четко не разделен.

2. Название лекарственной формы, полностью отражающее состав, сложен, поэтому в этом плане, при прочтении диссертации, воспринимается как очень длинное.

3. Некоторые таблицы можно было представить в виде диаграмм и рисунков, так было бы нагляднее воспринимать изложенную суть полученных данных.

Настоящие вопросы и замечания носят дискуссионный характер и ни в коем случае не влияют на общую положительную оценку рассматриваемой диссертации.

В отношении рекомендаций по дальнейшему совершенствованию результатов и заключений исследования можно отметить целесообразность продолжения работы с технологическими нормативными документами, расширения их производственного диапазона и перспектив к внедрению.

Рекомендации по использованию результатов исследования для науки и практики

Проведённые экспериментальные исследования Ахмедова Ф.А. представляют практический интерес для фармации и медицины с целью последующего расширения ассортимента фармацевтического рынка препаратами с желчегонным эффектом. Выполненные исследования имеют определенные научно-практические перспективы, заключающиеся в технологическом совершенствовании производства.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Ахмедова Фархода Аламхоновича на тему: «Разработка состава и технологические исследования корригированной лекарственной формы на базе фитокомпозиции с желчегонным эффектом», представленная на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 - Технология получения лекарств, является завершённым научным исследованием, в котором содержится решение научной задачи, имеющей существенное значение для развития фармацевтической технологии и состоящей в разработке состава и технологии комплексного препарата с желчегонным эффектом.

По актуальности, научной новизне, уровню и объёму исследований, теоретической и практической значимости, степени обоснованности положения и выводов, диссертационная работа полностью соответствует требованиям раздела 3 пп. 31, 33, 34 «Порядок присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Республики Таджикистан 30 июня 2021 г. №267 (с внесением изменений и дополнений от 26 июня 2023 г. №295), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.04.01- Технология получения лекарств.

Официальный оппонент,

Заместитель директора по разработке и внедрению
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Российский университет медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
НОИ «Научно-образовательный институт
фармации им. К.М. Лакина»,
доктор фармацевтических наук
(14.04.01 – Технология получения лекарств),

доцент

Джавахян Марина Аркадьевна

Джавахян Марина Аркадьевна - доктор фармацевтических наук, доцент, заместитель директора по разработке и внедрению федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации НОИ «Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина»

«25» 03 2024 г.

Подпись Джавахян Марины Аркадьевны заверяю
ученый секретарь

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
НОИ «Научно-образовательный институт
фармации им. К.М. Лакина»,
доктор медицинских наук, профессор

Васюк Юрий Александрович

Контактные данные:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации НОИ «Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина», 127473, Российская Федерация, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

Тел.: +7-926-011-69-71

e-mail: akopovamarina13@mail.ru