

## ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

завідувачки кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету, докторки фармацевтичних наук, Кучеренко Людмили Іванівни на дисертаційну роботу **Алхалафа Малека Валіда Ахмада** «Розробка складу та технології таблеток цукрознижувальної дії з екстрактом імбиру лікарського», подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.011 при Національному фармацевтичному університеті, що утворена наказом МОН № 280 від 03.03.2021 р. для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

**Актуальність теми.** В останні роки лікарські засоби рослинного походження набувають все більшої популярності у фармакотерапії багатьох захворювань. За статистикою ВООЗ, до 80 % населення планети віддають перевагу препаратам природного походження. Інтерес до застосування лікарських рослин і ліків, отриманих на їхній основі, обумовлений тим, що при правильному дозуванні вони практично нетоксичні, нешкідливі, відносно доступні, ефективні та у деяких випадках завдяки комплексній дії не мають конкурентів. На сьогодні цукровий діабет є однією з найважливішою медико-соціальною проблемою в усьому світі. Кількість хворих на цукровий діабет на земній кулі перевищує 366 млн осіб. Захворюваність на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) на цей час набула епідемічного характеру, і від даної хвороби страждають близько 200 мільйонів мешканців планети. На 1,264 млн зареєстрованих випадків цукрового діабету в Україні приблизно 90–95 % – пацієнти з ЦД 2 типу. Ситуація ускладнюється ще й тим, що кількість людей з недіагностованою патологією реально перевищує в 3-4 рази кількість виявлених пацієнтів.

Важливою проблемою ЦД є і для країн Близького Сходу, зокрема і Йорданії. За даними статистики Асоціації з лікування діабету в Йорданії, кількість пацієнтів, у яких офіційно діагностований діабет 2 типу, складає 23 % населення, що еквівалентно двом мільйонам осіб.

Серед лікарських рослин певний інтерес становить імбир лікарський (лат. *Zingiber officinale*, Roscoe Zingiberaceae), який містить багато біологічно активних речовин, завдяки чому виявляє широкий спектр фармакологічної дії, а саме: протиракову, протизапальну, антибактеріальну, аналгетичну, протиблювотну, антиоксидантну і багато ін. Крім того відомо, що імбир здатний стимулювати процеси обміну речовин в організмі, знижувати рівень холестерину та глюкози в крові, що обумовлює перспективність розробки лікарського засобу з сухим екстрактом імбиру для корекції метаболічних порушень, зокрема, пов'язаних із обміном вуглеводів та ліпідів для профілактики та лікування ЦД 2 типу.

Отже, враховуючи вищезазначене, розробка нових цукрознижувальних препаратів на основі імбиру лікарського для лікування ЦД 2 типу є доцільним та актуальним.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами**

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт НФаУ «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945). Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні проблемної комісії «Фармація» Національного фармацевтичного університету МОЗ України (протокол № 103 від 25.10.2017 р.), і на засіданні ученої ради Національного фармацевтичного університету (протокол № 2 від 30.10.2017 р.). Тема дисертаційної роботи з уточненнями затверджена на засіданні проблемної комісії «Фармація» Національного фармацевтичного університету МОЗ України (протокол № 2 від 30.10.2017 р.) і на засіданні ученої ради Національного фармацевтичного університету (протокол № 9 від 30.10.2019 р.)

**Наукова новизна результатів одержаних результатів.** Дисертантом розроблено науково-методичний підхід до створення лікарського засобу із сухим екстрактом імбиру лікарського у формі таблеток.



Автором на підставі фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано оптимальний склад та розроблено раціональну технологію нового лікарського засобу із сухим екстрактом імбиру лікарського.

Автором розроблено методики ідентифікації, визначення кількісного вмісту БАР в екстракті, готовій лікарській формі і тесту «Розчинення», які внесено до проєкту МКЯ та визначено термін і умови зберігання препарату – 2 роки при температурі  $(25 \pm 2)$  °С. Проведеними дисертантом фармакологічними дослідженнями встановлено наявність цукрознижувальної активності на моделях ЦД 2 типу, викликаного дексаметезоном та одночасним введенням нікотиноміду та стрептозотоцину.

Наукова новизна дисертаційної роботи підтверджена патентом України на винахід, патентом України на корисну модель та свідоцтвом Державної служби інтелектуальної власності України про реєстрацію авторського права на твір: № 98018 методичні рекомендації «Сучасні аспекти застосування лікарських рослин у лікуванні та профілактиці цукрового діабету», зареєстр. 11.06.2020 р.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Дисертантом запропоновано для практичної медицини і фармації новий лікарський засіб із сухим екстрактом імбиру лікарського під умовною назвою «Імбітаб» у формі таблеток для лікування та профілактики цукрового діабету 2 типу. На запропонований препарат розроблено проєкт методів контролю якості.

Розроблено та затверджено ПК «Фармація» МОЗ і НАМН України й ученою радою НФаУ методичні рекомендації «Сучасні аспекти застосування лікарських рослин у лікуванні та профілактиці цукрового діабету», «Modern aspects of the use of medicinal plants in the treatment and prevention of diabetes mellitus», які упроваджені в навчальний процес технологічних кафедр Національного фармацевтичного університету.

Крім того, результати дисертаційної роботи упроваджено в науково-дослідну роботу та навчальний процес низки фармацевтичних та медичних закладів вищої освіти України.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Дисертаційну роботу виконано на сучасному науковому рівні, також робота базується на достатньому фактичному матеріалі. Структура дисертаційної роботи повністю логічна.

Використані автором сучасні методи досліджень відповідають поставленим завданням та вимогам до розробки лікарських засобів. Вони є об'єктивними та складають основу наукової інтерпретації результатів, що визначає вагому науково-практичну значимість роботи.

Висновки, наведені у дисертаційній роботі, експериментально обґрунтовані та свідчать про достовірність отриманих результатів.

На підставі вище зазначеного, слід вважати, що сформульовані наукові положення, висновки та рекомендації є достовірними, цілком обґрунтованими та мають об'єктивний характер. Дисертаційна робота Алхалафа Малека Валіда Ахмада цілком і повністю відповідає паспорту спеціальності.

**Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.** Робота добре розпублікована. Опубліковані результати достатньо відображають зміст дисертації. За матеріалами дисертаційної роботи була опублікована 21 наукова праця, зокрема: 7 статей (3 – у закордонних виданнях, з них 2 індексуються наукометричною базою даних Scopus), 1 патент на винахід, 1 патент на корисну модель, 2 методичні рекомендації, 10 тез доповідей.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 203 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів експериментальної частини, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 165 сторінок



друкованого тексту. Робота ілюстрована 30 таблицями та 34 рисунками. Список використаних джерел містить 197 найменувань, з них 121 кирилицею та 76 латиницею.

**У першому розділі** дисертаційної роботи описано основні етіологічні та патогенетичні ланки ЦД 2 типу. Представлено інформацію про напрями його медикаментозної терапії. Охарактеризовано основні групи пероральних цукрознижувальних препаратів та їх можливі побічні ефекти, що вказує на необхідність пошуку нових альтернативних методів лікування. Установлено важливість фітотерапії у лікуванні та профілактиці ЦД 2 типу, оскільки лікарські рослини здатні посилювати дію синтетичних засобів, що дозволяє знижувати дозування останніх. Охарактеризовано лікарські рослини щодо механізму гіпоглікемічної дії та вказано на перспективність створення нових препаратів природного походження. Встановлено відсутність лікарських препаратів і дієтичних добавок цукрознижувальної дії на основі імбиру, що підкреслює доцільність та актуальність їх розробки.

**У другому розділі** обґрунтовано загальну методологію створення цукрознижувального лікарського засобу з сухим екстрактом імбиру лікарського (СЕІЛ) у формі таблеток. Наведено характеристику СЕІЛ та сучасних допоміжних речовин. Представлено комплекс фармакотехнологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармакологічних, мікробіологічних досліджень, що дозволили обрати оптимальний склад та раціональну технологію таблеток методом прямого пресування.

**У третьому розділі** проведено порівняльний маркетинговий аналіз цукрознижувальних препаратів на ринках Йорданії та України й установлено, що лідируючі позиції на обох ринках займають монопрепарати синтетичного походження. Крім того, виявлено, що на фармацевтичному

ринку Йорданії препарати на основі рослинної сировини відсутні, а на фармацевтичному ринку України представлені в незначній кількості, в основному вітчизняною лікарською рослинною сировиною та зборами, головними недоліками яких є незручність застосування (необхідність отримання настоїв у домашніх умовах), невисока точність дозування, нестабільність під час зберігання. Тому проведений порівняльний маркетинговий аналіз підтвердив перспективність розробки нових лікарських препаратів на основі рослинної сировини у вигляді твердих лікарських форм для України та Йорданії.

За даними скринінгового фармакологічного дослідження встановлена умовно-терапевтична доза СЕІЛ – 80 мг/кг, що виявляє виражену гіпоглікемічну дію. На основі отриманих результатів розраховано вміст СЕІЛ в одній таблетці – 300 мг.

Вивчено якісний та кількісний вміст макро- і мікроелементів у СЕІЛ й встановлено наявність у значних кількостях мінеральних речовин: К, Na, Mg, Ca, що зможе заповнити їх дефіцит, пов'язаний із перебігом ЦД 2 типу, а також Zn, який бере участь у процесі секреції інсуліну.

Отже, за комплексом фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень субстанції СЕІЛ доведено необхідність введення різних груп допоміжних речовин з метою отримання маси для таблетування.

За допомогою трифакторного дисперсійного аналізу на основі 3×3 латинського квадрата було визначено склад допоміжних речовин у складі таблеток: зв'язувальна речовина – Kollidone k30, вологорегулятор – Neusilin UFL 2 і лубрикант – кальцію стеарат.

За методикою, заснованою на теорії багатовекторної оптимізації, встановлено оптимальний кількісний склад таблеток із СЕІЛ з необхідними фармакотехнологічними показниками, що відповідають вимогам ДФУ: Kollidon k30 – 3,5 %, Neusilin UFL 2 – 1 %.

Розроблено раціональну технологію виготовлення таблеток під умовною назвою «Імбітаб», згідно з якою складено технологічну схему промислового виробництва.



У четвертому розділі наведено результати ідентифікації СЕІЛ методом тонкошарової хроматографії та кількісного визначення суми фенольних сполук у перерахунку на 6-гінгерол методом абсорбційної спектрофотометрії у складі СЕІЛ і таблеток на його основі.

Визначено оптимальні умови для проведення тесту «Розчинення» поліфенолів (у перерахунку на 6-гінгерол) у таблетках «Імбітаб» й установлено, що 6-гінгерол повністю вивільняється з них протягом 30 хвилин, що відповідає вимогам до таблеток із традиційним вивільненням за ДФУ.

Розроблено специфікацію на таблетки «Імбітаб», яка містить: опис, ідентифікацію, середню масу, розчинення, кількісне визначення діючої речовини, мікробіологічну чистоту, стійкість до роздавлювання, час розпадання.

Вивчено стабільність розроблених таблеток під умовною назвою «Імбітаб». На основі проведених досліджень визначено термін та умови зберігання препарату – 2 роки за температури не вище 25 °С.

У п'ятому розділі висвітлено результати фармакологічних досліджень розроблених таблеток «Імбітаб». Установлено, що за умови порушеної толерантності до глюкози у щурів, викликаній дексаметазоном, вони виявляють виражений антигіперглікемічний ефект, який перевершує ефект збору «Арфазетин».

На моделях цукрового діабету 2 типу, викликаного дексаметазоном та одночасним уведенням стрептозотоцину і нікотинаміду, встановлено, що таблетки «Імбітаб» за вираженістю дії не відрізняються від метформіну і значно перевершують збір «Арфазетин».

Установлено, що таблетки «Імбітаб» належать до IV класу токсичності і не чинять ульцерогенної дії на слизову оболонку шлунка.

У той самий час, при рецензуванні даної дисертаційної роботи виникли деякі зауваження та рекомендації.

**Зауваження щодо змісту дисертації.** Дисертаційна робота оформлена згідно до вимог «Порядку присудження наукових ступенів». Слід зазначити, що робота має актуальність, практичну та наукову значимість.

Принципових зауважень щодо змісту роботи немає, але при рецензуванні роботи виникли деякі зауваження та пропозиції:

1. У матеріалах і методах дисертантом наведено як об'єкт дослідження таблетки «Імбітаб», але ці таблетки розроблено самим дисертантом. Вважаю недоцільним було наводити їх у цьому розділі.
2. В таблиці 4.1 інформацію подано не зовсім коректно.
3. Вважаю недоцільним у специфікації на таблетки наводити показники і «Розпадання» і «Розчинення».
4. У роботі мають місце окремі стилістичні помилки, описки та невдалі вирази.

Крім того, при ознайомленні з дисертаційною роботою виникло запитання:

1. Чому як другий референс-препарат Ви використовували метформін, адже це препарат синтетичного походження? Чому Ви не зупинилися тільки на зборі «Арфазетін»?

Але наведені зауваження не є принциповими та суттєвими та не знижують загальної цінності роботи.

**Відповідність дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів.** У цілому дисертаційна робота Алхалафа Малека Валіда Ахмада за темою «Розробка складу та технології таблеток цукрознижувальної дії з екстрактом імбиру лікарського», на здобуття наукового ступеня доктора філософії є завершеною науковою працею, що має наукове та практичне значення для фармації та медицини. За актуальністю обраної теми, науковою



новизною, якістю виконаних досліджень, кількістю наукових публікацій у фахових виданнях повністю відповідає вимогам п.10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року (зі змінами, затвердженими Постановою Кабінету Міністрів України від 21 жовтня 2020 р. № 979), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 – «Фармація, промислова фармація».

**Офіційний опонент:**

**Завідувачка кафедри фармацевтичної хімії  
Запорізького державного  
медичного університету  
д. фарм. наук**



ласноручний підпис  
ПІДТВЕРДЖУЮ  
нач. відділу кадрів Запорізького  
державного медичного університету  
" 20 " р. Підпис

**Л. І. Кучеренко**

*Володимир В.Б.*