

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

кандидата фармацевтичних наук, доцента кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Струс Оксани Євгенівни 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. У сучасному світі цукровий діабет (ЦД) розглядається як глобальна світова проблема ХХІ століття, яка є складною для системи охорони здоров'я багатьох країн, у тому числі України та країн Близького Сходу, зокрема, Йорданії.

Постійне зростання захворюваності призводить до інвалідності та передчасної смертності населення внаслідок розвитку пізніх хронічних ускладнень. Необхідно відмітити, що ЦД також є економічною проблемою, оскільки найчастіше на ЦД хворіють люди працездатного віку 40-59 років, тобто економічно активна частина суспільства. Тому не випадково дисертантом була приділена велика увага саме цій проблемі, оскільки дослідження спрямовані на пошук нових активних фармацевтичних інгредієнтів і розробку лікарських препаратів, які, маючи добрий терапевтичний ефект, також володіють меншою кількістю побічних дій, є пріоритетною проблемою сучасної фармації.

На сьогодні особливо актуальним є питання розробки нових лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини, які можуть застосовуватись, як монотерапія у поєднанні з дієтотерапією (у разі легкого

перебігу ЦД) або як допоміжний засіб – у поєднанні з синтетичними цукрознижувальними препаратами або інсуліном. Лікарські рослини здавна привертають увагу, як носії біологічно активних речовин, які зумовлюють їх цілющі властивості. Препарати рослинного походження діють на організм за допомогою комплексу БАР і мікроелементів, які легко проникають у тканини і діють на рівні внутрішньоклітинного обміну, а це особливо важливо при лікуванні хронічних захворювань. Але найвагомішою перевагою фітотерапії є мінімальна кількість побічних ефектів, навіть при довготривалому їх застосуванні.

Автором для дослідження було обрано імбир лікарський, який завдяки хімічному складу використовується у народній та науковій медицині багатьох країн світу для лікування захворювань ШКТ, дихання, для корекції надлишкової маси, зниження позивів до блювоти та нудоти тощо. Проте, здобувачем було встановлено відсутність лікарських препаратів і дієтичних добавок цукрознижувальної дії на основі імбиру. Тому, на підставі вище викладеного, вважаю, що дисертаційна робота Алхалафа Малека Валіда Ахмада, яка присвячена розробці нового лікарського засобу цукрознижувальної дії на основі сухого екстракту імбиру лікарського (СЕІЛ), становить науковий інтерес для сучасної медичної та фармацевтичної науки.

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 одержаних результатів. Оцінюючи найважливіші здобутки дисертаційного дослідження, варто вказати на результати, що мають вагому наукову новизну. Серед них – створення науково-методичного підходу до розробки цукрознижувального лікарського засобу у формі таблеток з СЕІЛ; наукове обґрунтування раціонального складу та технології таблеток на підставі результатів фармакотехнологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних та біологічних досліджень; розробка методики якісного і кількісного визначення БАР у сухому екстракті та таблетках на його основі, тесту «Розчинення», які дозволяють контролювати їх якість і стабільність у процесі виробництва та зберігання. Автором встановлено оптимальні умови зберігання – 2 роки при температурі $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ та підібрано раціональне пакування – стріпи з фольги алюмінієвої для таблеток з СЕІЛ. Біологічними дослідженнями встановлена цукрознижувальна активність та нешкідливість розроблених таблеток.

За результатами проведених досліджень отримано патент України на винахід № u 201910026 від 27.09.2019 р., патент України на корисну модель № 140953 від 10.03.2020 р. Також наукова новизна результатів підтверджена 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», що підкреслює цінність і наукову новизну результатів дисертаційної роботи.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі комплексу проведених досліджень запропоновано для практичної медицини і фармації новий лікарський засіб з СЕІЛ для лікування та профілактики ЦД 2 типу.

Розроблено проєкт проєкт методів контролю якості, що містить опис методик контролю якості таблеток.

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 впроваджені в навчальний процес кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 02.09.2020 р.), кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 07.09.2020 р.), кафедри технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 11.09.2020 р.).

Крім того, окремі фрагменти дисертаційної роботи впроваджені дисертантом у навчальний процес ряду закладів вищої освіти України, що підтверджується також актами впровадження.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертація Алхалафа Малека Валіда Ахмада ґрунтується на комплексному, системному підході, характеризується належним рівнем наукових узагальнень. У праці застосовуються різноманітні методи наукових досліджень.

Проведений ґрунтовний аналіз даних наукової, інформаційно-довідкової літератури та маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку України та Йорданії, дозволив дисертанту зробити висновок про доцільність розробки твердої лікарської форми на основі СЕІЛ. Робота виконана на належному науковому рівні з використанням сучасних методів дослідження, а саме: фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних та фармакологічних. Достовірність отриманих результатів підтверджено достатньою кількістю дослідів та їх статистичною обробкою. Структура дисертації характеризується логічністю викладення матеріалу, що дозволило дисертанту послідовно розглянути всі окреслені питання. Наукові положення та висновки, що сформульовані у дисертації, експериментально обґрунтовані та логічно витікають із одержаних результатів. Вважаю, що достовірність

результатів і висновків не викликає сумніву.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертаційної роботи була опубліковано 21 наукову працю, 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. Опубліковані результати досліджень достатньо відображають зміст дисертації.

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 вступі обґрунтовано актуальність теми дисертації, визначено предмет та об'єкти дослідження, мету і завдання, розкрито наукову новизну, підкреслено теоретичне та практичне значення роботи, зазначено особистий внесок дисертанта та ступінь апробації одержаних результатів.

Перший розділ присвячений аналізу та систематизації даних літературних джерел щодо розповсюдженості, етіології, патогенезу ЦД 2 типу в Україні та Йорданії. Розглянуто сучасні методи лікування та профілактики ЦД 2 типу. Вказано на важливість фітотерапії ЦД 2 типу та охарактеризовано лікарські рослини за патогенетичним механізмом фармакологічної дії. Систематизовано наукові дані щодо поширення, хімічного складу, сфер застосування імбиру лікарського в медичній практиці, розглянуто можливі його фармакологічні властивості.

У другому розділі обґрунтовано методологічні підходи до створення твердої лікарської форми на основі СЕІЛ. Наведено характеристику сучасних допоміжних речовин та активного фармацевтичного інгредієнта. Описано комплекс фармакотехнологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних та

фармакологічних досліджень, що були використані при фармацевтичній розробці твердої лікарської форми з СЕІЛ, а також при контролі її якості.

Результати аналізу та порівняння асортименту пероральних протидіабетичних препаратів та фітопрепаратів на фармацевтичних ринках Йорданії та України та експериментальних досліджень з розробки складу та технології таблеток з СЕІЛ для лікування ЦД 2 типу наведено у **третьому розділі** дисертаційної роботи.

Встановлено, що лідируючі позиції в обох країнах займають монопрепарати синтетичного походження. Аналіз цукрознижувальних фітопрепаратів на ринках Йорданії та України показав, 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, які не завжди є зручним для застосування для даної категорії хворих, що підтвердило доцільність розробки фітопрепарату у формі таблеток.

На першому етапі дослідження дисертантом було встановлено умовно-терапевтичну дозу сухого екстракту імбиру лікарського 80 мг/кг, що виявляла виражену гіпоглікемічну дію та розраховано вміст сухого екстракту імбиру в одній таблетці – 300 мг.

Досліджено фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості СЕІЛ та встановлено необхідність введення різних груп допоміжних речовин до складу таблеток, а саме наповнювача, вологорегулятора, лубриканта та зв'язувальної речовини.

З метою вибору раціонального наповнювача були досліджені суміші СЕІЛ з сучасними допоміжними речовинами: GalenIQ 721, Flowlac 100, Tablettose 80, Farmaxx, Microcelac 100, Vivapur 112 та 102, Prosolv HD 90, Prosolv SMCC 50. Дисертантом було проведено мікроскопічний аналіз, вивчено стійкість модельних таблеток до руйнування, вивчено вологопоглинання СЕІЛ за відносної вологості 45, 75 і 100 % та досліджено

фармакотехнологічні властивості зразків суміші СЕІЛ із різними наповнювачами. На підставі проведених досліджень обрано наповнювач GalenIQ 721, що забезпечував оптимальні показники якості таблеткової маси.

Здобувачем було проведено оптимізацію складу таблеток із СЕІЛ з використанням методу математичного планування експерименту. За допомогою трифакторного дисперсійного аналізу на основі 3×3 латинського квадрата були обрані оптимальні допоміжні речовини в складі таблеток з екстрактом імбиру: з групи зв'язувальних речовин – Kollidone K 30, вологорегулятор – Neusilin UFL 2 і лубрикант – кальцію стеарат. За допомогою методики, заснованої на теорії багатовекторної оптимізації, встановлено оптимальну кількість допоміжних речовин, а саме: Kollidon K 30 – 3,5 %, а Neusilin UFL 2 – 1 %, що забезпечило відповідність вимогам ДФУ таблеток з СЕІЛ за фармакотехнологічними показниками.

Автором розроблено оптимальний склад таблеток під умовною назвою «Імбітаб» для лікування ЦД 2 типу та запропоновано технологічну схему виробництва.

У четвертому розділі дисертації наведено результати розробки методик ідентифікації методом ТШХ та кількісного визначення суми фенольних сполук у перерахунку на 6-гінгерол методом абсорбційної спектрофотометрії у складі сухого екстракту імбиру і таблеток на його основі.

Проведено кількісне визначення основних груп вивільнених БАР у тесті «Розчинення» на основі спектрофотометричного методу визначення суми фенольних сполук у перерахунку на 6-гінгерол.

На підставі проведених комплексних досліджень розроблено методики стандартизації таблеток «Імбітаб» та встановлені вимоги специфікації для введення в проєкт МКЯ згідно з вимогами ДФУ.

Також, у цьому розділі представлені результати дослідження стабільності розроблених таблеток «Імбітаб» за двох режимів зберігання – прискореному та довгостроковому. Проведено контроль якості за

показниками специфікації проєкту МКЯ. Обрано стріп-пакування з фольги алюмінієвої, яке при прискореному та довгостроковому зберіганні забезпечувало відповідність таблеток вимогам ДФУ та специфікації проєкту МКЯ. На основі отриманих результатів встановлено термін придатності таблеток – 2 роки за температури не вище 25°C.

У п'ятому розділі наведені результати вивчення антидіабетичних властивостей, гострої токсичності та ульцерогенної дії розроблених таблеток «Імбітаб».

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

Встановлено, що таблетки «Імбітаб» належать до IV класу токсичності (малотоксичні речовини).

Доведено, що таблетки «Імбітаб» не чинять ульцерогенної дії на слизову оболонку шлунку, що вказує на безпечність і можливість їх тривалого застосування.

Зауваження щодо змісту дисертації. Дисертаційна робота Алхалафа Малека Валіда Ахмада в цілому є завершеною науковою працею, викладена чітко і логічно, добре оформлена та структурована. Слід зазначити, що робота має актуальність, практичну та наукову значимість.

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

1. У дисертаційній роботі доцільно було обґрунтувати вибір розміру матриці (діаметр 12 мм).
2. Чим обумовлений вибір умов випробовування стабільності: довгострокового зберігання – при температурі (25 ± 2) °C та відносній вологості повітря (60 ± 5) % і умов прискореного зберігання. Чи впливає розташування Йорданії у певній кліматичній зоні (якій?) на вибір умов випробовування стабільності?

3. У роботі необхідно було акцентувати увагу на визначенні фармакологічної дії таблеток «Імбітаб» гіпоглікемічна чи гіперглікемічна.
4. Метод екстраполяції дози сухого екстракту імбиру лікарського для тварин на дозу для людей доцільно було перенести до 2 розділу.

Вищевказані зауваження не є суттєвими і не зменшують наукової та практичної цінності дисертаційної роботи.

Відповідність дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів. 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:

**Кандидат фармацевтичних наук,
доцент кафедри технології ліків і біофармації
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького**

О.Є. Струс

