

АНОТАЦІЯ

Алхалаф Малек Валід Ахмад. Розробка складу та технології таблеток цукрознижувальної дії з екстрактом імбиру лікарського. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація». – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2020.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному й експериментальному обґрунтуванню складу, технології та методів контролю якості таблеток із сухим екстрактом імбиру лікарського для лікування цукрового діабету 2 типу.

У першому розділі дисертаційної роботи показано, що цукровий діабет (ЦД) є складною медико-соціальною проблемою державного масштабу. Кількість хворих на ЦД на земній кулі перевищує 366 млн осіб, а до 2030 року, за деякими прогнозами, очікується їх збільшення до 550 млн. На 1,3 млн зареєстрованих випадків ЦД в Україні приблизно 90–95% – із ЦД 2 типу. Ситуація ускладнюється ще й тим, що кількість людей з недіагностованою патологією в 3-4 рази реально перевищує кількість виявлених пацієнтів.

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

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.

Імбир лікарський є універсальною рослиною і представлений на фармацевтичному ринку України у складі препаратів рослинного походження для лікування захворювань органів травлення, дихання, для корекції надлишкової маси, зниження позивів до блювоти та нудоти тощо. 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 встановлено, 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.

У результаті кристалографічних досліджень СЕІЛ визначено, що порошок має неоднорідну структуру з прозорими частинками світло-коричневого кольору, що являють собою уламки різноманітної форми з гладкою поверхнею, нерівними краями, які здатні до агломерації, розмір частинок коливається в межах від 0,01 до 0,7 мкм, фактор форми – 0,7, що дозволило прогнозувати незадовільну плинність порошку.

Вивчено гігроскопічність екстракту за відносної вологості 45, 75 та 100 % й установлено необхідність уведення допоміжної речовини з вологорегулювальними властивостями при розробці твердої лікарської форми на його основі.

Вивчено якісний та кількісний вміст макро- і мікроелементів у СЕІЛ й установлено наявність у значних кількостях мінеральних речовини: 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.

Досліджено фармакотехнологічні властивості субстанції та розраховано показники коефіцієнта Гауснера та індексу Карра, що свідчать про незадовільні значення плинності та необхідність уведення антифрикційних речовин. У результаті вивчення спресовуваності СЕІЛ визначена доцільність уведення до складу зв'язувальної речовини.

Отже, за комплексом фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень субстанції СЕІЛ доведено необхідність введення різних груп допоміжних речовин з метою отримання маси для таблетування, а саме: наповнювача, вологорегулятора, лубриканта та зв'язувальної речовини.

Досліджено фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості сумішей СЕІЛ із сучасними наповнювачами: GalenIQ 721, Flowlac 100, Tablettose 80, Farmaxx, Microcelac 100, Vivapur 112 і 102, Prosolv HD 90, Prosolv SMCC 50, обрано оптимальний – GalenIQ 721, який забезпечує покращання показників плинності, розпадання, здатності до усадки, що свідчить про доцільність його уведення до складу твердої лікарської форми.

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», які поміщали у полімерні контейнери та у стріп-пакування з алюмінієвої фольги при двох режимах зберігання: прискореному (за температури (40 ± 2) °С та відносної вологості повітря (75 ± 5) %) і довгостроковому (за температури (25 ± 2) °С та відносної вологості повітря (60 ± 5) %).

Проведено дослідження вологопоглинання зразків таблеток «Імбітаб» у стріп-пакуванні з фольги алюмінієвої та полімерних контейнерах під час прискореного та довгострокового зберігання й установлено, що менший приріст

вологи спостерігали у стріп-пакованні з фольги алюмінієвої порівняно із серією таблеток у полімерних контейнерах. Показники якості таблеток із СЕІЛ згідно з проектом МКЯ протягом усього часу дослідження, як за довгострокового, так і за прискореного зберігання відповідали вимогам. У результаті обрано стріп-пакування з фольги алюмінієвої, що забезпечувало належний захист таблеток відповідно до вимог ДФУ та специфікації проекту МКЯ.

На основі проведених досліджень визначено термін та умови зберігання препарату – 2 роки за температури не вище 25°C.

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.

За результатами проведених досліджень отримано патент України на винахід № 121452 від 25.05.2020 р. та корисну модель № 140953 від 10.03.2020 р. та авторське право на науковий твір № 99340.

Результати дисертаційних досліджень упроваджено у навчальний процес низки закладів вищої освіти фармацевтичного (медичного) профілю України.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, імбир лікарський, сухий екстракт, таблетки, технологія, стабільність, антидіабетична дія.

Список публікацій здобувача

Статті (Scopus / web of science)

1. Alkhalaf M. V., Ruban O. A., Gerbina N. A., Masliy Ju. S. Studies of Physico-Chemical and Pharmaco-Technological Properties of Zingiber Officinale Dry Extract. *Journal of pharmaceutical science and research*. 2018. Vol. 10 (1). P. 5-7. (Особистий внесок: планування та проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів експерименту, підготовка статті).

2. Alkhalaf Malek Walid Ahmad, Ruban O. A., Kutova O. V., Herbina N. A. Optimization of tablet formulation containing ginger dry extract. *Current Issues In Pharmacy And Medicine Science*. 2020. Vol. 33 (2). P. 90-93. (Особистий внесок: планування і виконання експерименту, узагальнення результатів та підготовка статті).

Статті у фахових виданнях

3. Кононенко Н. М., Чікіткіна В. В., Сорокіна М. В., Алхалаф М. В. Експериментальне обґрунтування вибору гіпоглікемічної дози сухого екстракту імбиру на нормоглікемічних щурах. *Фармацевтичний журнал*. 2018. № 1-2. С. 68–75. (Особистий внесок: участь у плануванні та виконанні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті).

4. Malek Walid Ahmad Alkhalaf, Ruban O. A., Kutova O. V., Herbina N. A. Substantiation of auxiliary substances of in the composition of tablets with dry extract of zingiber officinale. *Біофармацевтичний журнал*. 2019. № 3. С. 23-28. (Особистий внесок: планування і виконання експерименту, узагальнення результатів та підготовка статті).

5. Ruban Olena, Alkhalaf Malek, Gerbina Nataliia. Selection of a filler for tablets manufactured with direct compression method containing dry ginger extract. *EUREKA: Health Sciences*. 2019. Vol. 3. P. 26-34. (Особистий внесок: планування та проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів експерименту, підготовка статті).

6. Alkhalaf Malek W. A., Grudko V. O., Ruban O. A., Herbina N. A., Gvozdik O. V. Development of spectrophotometric methods of phenolic compounds quantitation in terms of 6-gingerol in tablets on the basis of dry ginger extract. *Вісник фармації*. 2020. Vol. 2 (100). P. 20-24 (*Особистий внесок: участь у плануванні та виконанні експерименту, узагальнення результатів та підготовка статті*).

Статті у інших виданнях

7. Алхалаф М. В. А., Гербина Н. А., Рубан Е. А. Сравнительный маркетинговый анализ сахароснижающих препаратов на рынке Украины и Иордании. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. Харків, 2019. С. 219-224. (*Особистий внесок: участь у дослідженні ринку цукрознижувальних ЛЗ, узагальнення результатів та підготовка статті*).

Патенти

8. Фармацевтична композиція антидіабетичної дії у формі таблеток : пат. на корисну модель 140953 України / Малек Валід Ахмад Алхалаф, Рубан О. А., Гербіна Н. А., Кононенко Н. М., Грудько В. О., Чікіткіна В. В. № u 201910026 ; заявл. 27.09.2019 ; опубл. 10.03.2020, Бюл. № 5. (*Особистий внесок: участь у патентному пошуку, плануванні та виконанні експериментальних досліджень, узагальнення результатів, оформлення заявки на патент на корисну модель*).

9. Фармацевтична композиція антидіабетичної дії у формі таблеток : пат. на винахід 121452 України / Малек Валід Ахмад Алхалаф, Рубан О. А., Гербіна Н. А., Кононенко Н. М., Грудько В. О., Чікіткіна В. В. № а 201910025 ; заявл. 27.09.2019 ; опубл. 25.05.2020, Бюл. № 10. (*Особистий внесок: участь у патентному пошуку, плануванні та виконанні експериментальних досліджень, узагальнення результатів, оформлення заявки на патент на винахід*).

Тези

10. Alkhalaf M. V. Herbina N. A., Ruban O. A. Relevance of zingiber officinale-based hypoglycemic action phytopreparation development. *Topical issues of new drugs development* : Abstracts of XXIV International Scientific And Practical Conference of Young Scientists, Kharkiv, 20 April, 2017. Kharkiv : NUPh, 2017. P. 215-216.

11. Алхалаф Малек Валид Ахмад, Рубан Е. А., Гербина Н. А. Маркетинговий аналіз фітопрепаратів для лікування сахарного діабета II типу на фармацевтичному ринку України. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет конф., 14-15 листоп. 2017 р. Харків : НФаУ, 2017. С. 219.

12. Рубан Е. А., Алхалаф Малек Валид Ахмад, Гербина Н. А. Целесообразность использования изомальтов при разработке таблеток сахароснижающего действия. *Перспективы развития биологии, медицины и фармации* : матеріали VI Міжнарод. науч. конф. молодих учених и студентів, г. Шымкент, 7-8 дек. 2018 г. С. 11.

13. Алхалаф Малек Валид Ахмад, Рубан Е. А., Гербина Н. А. Выбор наполнителя для создания таблеток методом прямого прессования с сухим экстрактом имбиря. *Медицинская наука: новые возможности* : матеріали XIII науч.-практ. конф. молодих учених и студентів ТГМУ им. Абуали ибни Сино с міжнарод. участіем, посвящ. «Году развития туризма и народных ремесел», г. Душанбе, 27 апр. 2018 г. Душанбе, 2018. Т. 2. С. 8.

14. Рубан Е. А., Алхалаф Малек Валид Ахмад, Гербина Н. А. Анализ элементного состава сухого экстракта имбиря лекарственного с целью разработки препарата для лечения сахарного диабета 2 типа. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. internet-конф., Харків, 26-28 листоп. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 184-186.

15. Алхалаф Малек Валід Ахмад, Грудько В. О., Рубан О. А., Гербіна Н. А. Визначення фенольних сполук у перерахунку на 6-гінгерол у сухому екстракті імбиру лікарського при розробці таблеток гіпоглікемічної дії. *Хімія природних сполук* : матеріали V Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участію, Тернопіль, 30-31 трав. 2019 р. Тернопіль : ТДМУ, 2019. С. 120-121.

16. Алхалаф Малек Валид Ахмад, Рубан Е. А., Кутовая О. В., Гербина Н. А. Оптимизация состава таблеток гипогликемического действия с помощью математического моделирования. *Фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участію, присвяч. 20-й річниці

заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 верес. 2019 р. Харків : НФаУ. 2019. Т 1. С. 22-223.

17. Алхалаф Малек Валід Ахмад, Рубан О. А., Кононенко Н. М., Чікіткіна В. В., Гербіна Н. А. Вивчення гіпоглікемічної активності таблеток на основі сухого екстракту імбиру лікарського. *Питання клінічної фармакології та клінічної фармації і* : матеріали наук.-практ. internet-конф., Харків, 22-23 жовт. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 287-288.

18. Alkhalaf M. V. A., Gruudko V. O., Ruban E. A., Herbina N. A. Research of the indicator “dissolution” of tablets on the basis of dry extract of zingiber officinale. *Науковий підхід до сфери практичної косметології: актуальні питання й тренди* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., Харків, 11 берез. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 14-15.

19. Alkhalaf Malek W. A., Grudko V. O., Herbina N. A. Identification of 6-gingerol in dry extract of zingiber officinale and tablets on its basis. *Topical issues of new medicines development* : матеріали XXVII Міжнар. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів, Харків, 8-10 квіт. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. Р. 74-75.

Методичні рекомендації

20. Сучасні аспекти застосування лікарських рослин у лікуванні та профілактиці цукрового діабету : метод. рек. / О. А. Рубан, Малек Валід Ахмад Алхалаф, Н. А. Гербіна, Т. Є. Колісник. Харків : НФаУ, 2020. 80 с.

21. Modern aspects of the use of medicinal plants in the treatment and prevention of diabetes mellitus: guideline / O. A. Ruban, Malek Walid Ahmad Alkhalaf, N. A. Herbina, T. E. Kolisnyk. Kharkiv : NUPH, 2020. 60 p.