

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Алхалаф Малек Валід Ахмад

УДК 615.014.2:615.322:615.453:616.379-008.64

ДИСЕРТАЦІЯ

Розробка складу та технології таблеток цукрознижувальної дії з екстрактом імбиру лікарського

226 – Фармація, промислова фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Малек Валід Ахмад Алхалаф

підпис

ініціали та прізвище дисертанта

Науковий керівник Рубан Олена Анатоліївна, доктор фармацевтичних наук,
професор, завідувачка кафедри заводської технології ліків НФаУ

Харків – 2020

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 (CEIJL) у формі таблеток. Наведено характеристику CEIJL 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.

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 введення 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 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.

Досліджено фармакотехнологічні властивості субстанції та розраховано показники коефіцієнта Гауснера та індексу Карра, що свідчать про незадовільні значення плинності та необхідність введення антифрикційних речовин. У результаті вивчення спресовуваності СЕІЛ визначена доцільність введення 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 i 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 введення 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 встановлено, 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 $(40 \pm 2)^\circ\text{C}$ та відносної вологості повітря $(75 \pm 5)\%$) і довгостроковому (за температури $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ та відносної вологості повітря $(60 \pm 5)\%$).

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-пакуванні 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 °С.

У н'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 введенням стрептозотоцину і нікотинаміду, встановлено, що таблетки «Імбітаб» за вираженністю 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. № и 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. Маркетинговый анализ фитопрепаратов для лечения сахарного диабета II типа на фармацевтическом рынке Украины. *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. Целесобразность использования изомальтов при разработке таблеток сахароснижающего действия. *Перспективы развития биологии, медицины и фармации* : материалы VI Междунар. науч. конф. молодых ученых и студентов, 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* : материалы XIII науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с междунар. участием, посвящ. «Году развития туризма и народных ремесел», 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. участю, 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. участю, присвяч. 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, 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* : 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.

ABSTRACT

Alkhalaf Malek Waleed Ahmad. Development of the composition and technology of sugar-lowering tablets with *Zingiber officinale* extract. – Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 226 "Pharmacy, Industrial Pharmacy" – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2020.

The dissertation is devoted to the theoretical and experimental substantiation of the composition, technology, and quality control methods of tablets with dry extract of *Zingiber officinale* for the treatment of type 2 diabetes.

In the first chapter of the dissertation It has been shown that diabetes mellitus (DM) is a complex medical and social problem on a national scale. The number of patients with diabetes exceeds 366 million people worldwide, and by 2030 is expected, according to some forecasts, to increase to 550 million. From about 1.3 million registered cases of diabetes in Ukraine, approximately 90–95 % are of type 2 diabetes. The situation is further complicated by the fact that the number of people with undiagnosed pathology is 3-4 times higher than the number of identified patients.

Diabetes is also an important problem for the Middle East, including Jordan. According to statistics from the Jordanian Society for the Care of Diabetes, the number of patients officially diagnosed with type 2 diabetes is 23 % of the population, equivalent to 2 million people.

The main etiological and pathogenetic links of type 2 diabetes have been described. Information on the directions of its pharmaceutical correction is presented. The main groups of oral hypoglycemic drugs and their possible side effects have been characterized, which indicates the need to search for new alternative treatments. The importance of phytotherapy in the treatment and prevention

of type 2 diabetes has been established, as medicinal plants are able to enhance the effect of synthetic drugs, which reduces the dosage of the latter. Medicinal plants have been characterized in terms of the mechanism of hypoglycemic action and the prospects of creating new drugs of natural origin are indicated.

Zingiber officinale is a universal plant and is presented on the pharmaceutical market of Ukraine as a part of plant-origin preparations for treatment of diseases of digestive, respiratory systems, for correction of obesity, reduction of the urge to vomit and nausea, etc. The absence of drugs and dietary supplements with hypoglycemic action based on ginger has been established, which emphasizes the expediency and relevance of their development.

In the second chapter the general methodology of creating a hypoglycemic medicinal product with dry *Zingiber officinale* extract (DZOE) in the form of tablets has been substantiated. The characteristics of DZOE and modern excipients are given. A set of pharmacotechnological, physical and chemical, biopharmaceutical, pharmacological, microbiological studies is presented, which allowed choosing the optimal composition and rational technology of tablets production by direct compression.

In the third chapter a comparative marketing analysis of sugar-lowering medicines in the markets of Jordan and Ukraine has been conducted and it was established that the leading positions in both markets are occupied by mono-preparations of synthetic origin. In addition, it was found that in the pharmaceutical market of Jordan medicines based on herbal raw materials are absent, and in the pharmaceutical market of Ukraine they are represented in small quantities, mainly by domestic medicinal herbal raw materials and blends, the main disadvantages of which are the inconvenience of use (the need to obtain infusions at home), low dosing accuracy, instability during storage. Therefore, the comparative marketing analysis has confirmed the prospects for the development of new medicinal products based on herbal raw materials in the form of solid dosage forms for Ukraine and Jordan.

According to the screening pharmacological study, a conditional therapeutic dose of DZOE has been established – 80 mg/kg, which has a pronounced hypoglycemic effect. Based on the obtained results, the content of DZOE in one tablet was calculated - 300 mg.

As a result of crystallographic studies of the DZOE it has been determined that the powder has a heterogeneous structure with transparent particles of light brown color, which are fragments of various shapes with a smooth surface, uneven edges that are capable of agglomeration, particle size ranges from 0.01 to 0.7 μm , the shape factor is 0.7, which allowed to predict unsatisfactory fluidity of the powder.

The hygroscopicity of the extract at a relative humidity of 45, 75, and 100 % has been studied and the need for the introduction of an excipient with moisture-regulating properties in the development of a solid dosage form based on DZOE was established.

The qualitative and quantitative content of macro- and microelements in DZOE has been studied and the presence of significant amounts of minerals was established: K, Na, Mg, Ca, which will refill their deficiency associated with type 2 diabetes, as well as Zn, which participates in the process of insulin secretion.

The pharmacotechnological properties of the substance have been studied and the indicators of the Hausner coefficient and the Carr index were calculated, which indicate unsatisfactory values of fluidity and the need for the introduction of antifriction substances. As a result of studying the compressibility of the DZOE, the expediency of introducing a binder into the composition was determined.

Thus, the complex of physicochemical and pharmacotechnological studies of the DZOE substance has proved the need to introduce different groups of excipients in order to obtain a mass for tableting, namely: diluent, moisture regulator, lubricant, and binder.

Physicochemical and pharmacotechnological properties of DZOE mixtures with modern diluents: GalenIQ 721, Flowlac 100, Tablettose 80, Farmaxx,

Microcelac 100, Vivapur 112 and 102, Prosolv HD 90, Prosolv SMCC 50 were studied, the optimal one was chosen – GalenIQ 721, which provides improved values of fluidity, disintegration, ability to settle, which indicates the feasibility of its introduction into the solid dosage form.

Using a three-factor analysis of variance based on 3×3 Latin square, the composition of the excipients in the tablets has been determined: a binder – Kollidon k30, a moisture regulator – Neusilin UFL 2, and a lubricant – calcium stearate.

According to the method based on the theory of multi-vector optimization, the optimal quantitative composition of DZOE tablets with the required pharmacotechnological indicators that meet the requirements of the SPU has been established: Kollidon k30 – 3.5 %, Neusilin UFL 2 – 1 %.

The rational production technology of tablets under the conditional name "Imbitab" has been developed, according to which the technological scheme of industrial production has been composed.

In the fourth chapter The results of DZOE identification by thin-layer chromatography and quantification of the amount of phenolic compounds in terms of 6-gingerol by absorption spectrophotometry in DZOE and tablets based on it are presented.

The optimal conditions for the "Dissolution" test of polyphenols (in terms of 6-gingerol) in Imbitab tablets have been determined and it was found that 6-gingerol is completely released from them within 30 minutes, which meets the SPU requirements for tablets with the traditional release.

A specification for Imbitab tablets has been developed, which contains: description, identification, average weight, dissolution, assay of the active substance, microbiological purity, resistance to crushing, disintegration time.

The stability of the developed tablets under the conditional name "Imbitab", which were placed in polymer containers and in strip packaging made of aluminum foil under two storage modes: accelerated (at a temperature of $(40 \pm 2)^\circ\text{C}$ and relative humidity) $(75 \pm 5)\%$ and long-term (at a temperature of $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ and relative humidity $(60 \pm 5)\%$) has been studied.

A study of moisture absorption of Imbitab tablet samples in aluminum foil strip packaging and polymer containers during accelerated and long-term storage has been performed and it was found that a smaller increase in moisture was observed in aluminum foil strip packaging as compared to the batch of tablets in polymer containers. The quality indicators of DZOE tablets according to the draft QCM met the requirements throughout the study, for both long-term and accelerated storage. As a result, strip packaging made of aluminum foil was selected, which provided proper protection of tablets in accordance with the requirements of the SPU and the draft QCM specification.

On the basis of the conducted researches, the term and conditions of storage of the drug – 2 years at a temperature below 25 ° C have been defined.

In the fifth chapter the results of pharmacological researches of the developed tablets "Imbitab" are outlined. It has been found that in the case of impaired glucose tolerance in rats caused by dexamethasone, they show a pronounced antihyperglycemic effect, which exceeds the effect of the blend "Arfazetin".

In models of type 2 diabetes mellitus caused by dexamethasone and concomitant administration of streptozotocin and nicotinamide, it was found that Imbitab tablets do not differ in intensity of action from metformin and significantly exceed the "Arfazetin" blend.

It has been found that Imbitab tablets belong to the IV class of toxicity and cause no ulcerogenic effect on the gastric mucosa.

According to the results of the conducted research, Patent of Ukraine for an invention No. 121452 dated 25.05.2020 and Patent of Ukraine for utility model No. 140953 dated 10.03.2020 and a copyright on a scientific work No. 99340 were obtained.

The results of dissertation research have been introduced into the educational process of a number of Ukrainian higher education institutions of pharmaceutical (medical) profile.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, Zingiber officinale, dry extract, tablets, technology, stability, antidiabetic effect.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	20
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ АСПЕКТИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ	
ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ (Огляд літератури).....	30
1.1 Цукровий діабет – глобальна медико-соціальна проблема в Україні, країнах Близького Сходу та в інших країнах світу ...	30
1.2 Сучасний погляд на етіологію та патогенез цукрового діабету 2 типу.....	32
1.3 Основні принципи фітотерапії цукрового діабету. Загальна характеристика лікарських рослин за патогенетичним механізмом фармакологічної дії	38
1.4 Використання імбиру лікарського в медицині та фармації.....	43
Висновки до розділу 1	52
РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	54
2.1 Теоретичне обґрунтування складу твердої лікарської форми з екстрактом імбиру та загальної методології досліджень.....	54
2.2 Об’єкти дослідження	57
2.3 Методи досліджень	61
2.3.1 Методи оцінки фізико-хімічних і технологічних характеристик АФІ та допоміжних речовин.....	62
2.3.2 Методи дослідження показників якості таблеток	66
2.3.3 Методи фармакологічних досліджень	67
Висновки до розділу 2	74
РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ІЗ СУХИМ ЕКСТРАКТОМ ІМБИРУ ЛІКАРСЬКОГО	75
3.1 Аналіз та порівняння асортименту пероральних протидіабетичних препаратів та фітопрепаратів на фармацевтичних ринках Йорданії та України	75

3.2 Обґрунтування вибору дози сухого екстракту імбиру лікарського у складі таблеток за умови внутрішньоочеревинного тесту толерантності до глюкози	81
3.3 Вивчення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей СЕІЛ з метою розробки таблетованої лікарської форми.....	84
3.4 Обґрунтування вибору наповнювача для прямого пресування	89
3.5 Оптимізація складу і технологічних параметрів одержання таблеток за допомогою методу математичного планування експерименту.....	97
3.5.1 Вибір допоміжних речовин (якісних факторів) для отримання таблеток із СЕІЛ методом прямого пресування.....	98
3.5.2 Визначення кількісного складу допоміжних речовин для отримання таблеток із СЕІЛ методом прямого пресування.....	103
3.6 Розробка технології виробництва таблеток із СЕІЛ	110
Висновки до розділу 3	116
РОЗДІЛ 4 СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ІМБИРУ ЛІКАРСЬКОГО	
4.1 Розробка методик контролю якості СЕІЛ і таблеток на його основі.....	120
4.2 Підбір умов тесту «Розчинення» та розробка методики кількісного визначення вивільнення з таблеток.....	133
4.3 Розробка методик контролю якості таблеток «Імбітаб».....	136
4.4 Дослідження стабільності таблеток	136
Висновки до розділу 4	142

РОЗДІЛ 5 РЕЗУЛЬТАТИ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	
ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ІМБИРУ	
ЛІКАРСЬКОГО	144
5.1 Визначення умовно-терапевтичної дози таблеток	
«Імбітаб» за гіпоглікемічною дією	144
5.2 Визначення дози таблеток «Імбітаб»	
за антигіперглікемічною дією	145
5.3 Дослідження антидіабетичних властивостей таблеток	
«Імбітаб»	148
5.3.1 Вивчення впливу таблеток «Імбітаб» на розвиток	
ЦД 2 типу, викликаного дексаметазоном, у щурів	148
5.3.2 Вивчення дії таблеток «Імбітаб» на показники	
вуглеводного обміну на моделі стрептозотин-	
нікотинамідіндукованого цукрового діабету 2 типу	153
5.4 Вивчення гострої токсичності таблеток «Імбітаб»	156
5.5 Дослідження можливої ульцерогенної дії таблеток	
«Імбітаб»	157
Висновки до розділу 5	158
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	160
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	162
ДОДАТКИ.....	185

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АТС – анатомо-терапевтично-хімічна класифікація;
AUC_{glu} – площа під глікемічними кривими;
IDF – International Diabetes Federation;
STZ – стрептозотон;
USP-NF – Фармакопея США;
АОЗ – антиоксидантний захист;
АТФ-ази – аденозинтрифосфатази;
АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;
БАД – біологічно активні добавки;
БАР – біологічно активні речовини;
ВГ – відновлений глутатіон;
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;
ВОТТГ – внутрішньоочеревинний тест толерантності до глюкози;
ДД – дієтичні добавки;
ДК – дієнові кон`югати;
ДФУ – Державна фармакопея України;
ЄФ – Європейська фармакопея;
ІК – інтактний контроль;
ІР – інсулінорезистентність;
КП – контрольна патологія;
КЧІ – короткий інсуліновий тест;
ЛЗ – лікарські засоби;
ЛП – лікарські препарати;
ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності;
ЛР – лікарські рослини;
ЛФ – лікарська форма;
МКЯ – методики контролю якості;
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я України;

Н – нікотинамід;

НФаУ – Національний фармацевтичний університет;

ОАЕ – Об'єднані Арабські Емірати;

ОТТГ – оральний тест толерантності до глюкози;

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів;

СЕІЛ – сухий екстракт імбиру лікарського;

США – Сполучені Штати Америки;

ТБК-АП – ТБК-активні продукти;

ТГ – тригліцериди;

ТШХ – тонкошарова хроматографія;

ЦД – цукровий діабет;

ЦНДЛ – Центральна науково-дослідна лабораторія

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Цукровий діабет (ЦД) – ендокринне захворювання, що характеризується синдромом хронічної гіперглікемії, є наслідком недостатньої продукції та/або дії інсуліну, що призводить до порушення всіх видів обміну речовин, насамперед вуглеводного, ураження судин (ангіопатії), нервової системи (нейропатії), а також інших органів і систем.

ЦД є складною медико-соціальною проблемою не тільки державного, а й міжнародного масштабу. Кількість хворих на ЦД на земній кулі перевищує 366 млн осіб, а до 2030 року очікується, за деякими прогнозами, їх збільшення до 550 млн. На 1,264 млн зареєстрованих випадків ЦД 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.

Значну роль у лікуванні ЦД відіграє фітотерапія, оскільки фітопрепарати, на відміну від синтетичних лікарських засобів, малотоксичні та не викликають побічних ефектів і тому можуть застосовуватися як самостійно, так і в комплексі з дієтотерапією, традиційними препаратами та інсуліном, тим самим досягаючи компенсації захворювання, а інколи й зниження дозування інсуліну та інших синтетичних препаратів.

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, анагетичну, протиблювотну, антиоксидантну і багато ін. Крім того, згідно з науковими

джерелами, 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 актуальною.

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).

Мета і завдання дослідження

Метою дисертаційної роботи є наукове обґрунтування складу, розробка технології та методик контролю якості (МКЯ) нового лікарського засобу у формі таблеток для застосування у терапії цукрового діабету 2 типу.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити дані літератури щодо етіології та патогенетичних ланок розвитку цукрового діабету 2 типу із визначенням основних аспектів його лікування;
- дослідити асортимент лікарських засобів для фармакотерапії цукрового діабету 2 типу, наявних на фармацевтичних ринках України та Йорданії, і підтвердити перспективність та доцільність створення лікарського засобу на основі сухого екстракту імбиру лікарського;
- провести дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) – сухого екстракту імбиру лікарського та допоміжних речовин;

- теоретично та експериментально обґрунтувати якісний і кількісний склад допоміжних речовин таблеток із СЕІЛ;
- розробити раціональну технологію, що забезпечить отримання таблеток належної якості;
- вивчити стабільність запропонованого препарату в процесі зберігання й установити термін його придатності;
- провести оцінку фармакологічної активності та безпечності таблеток із СЕІЛ;
- розробити проєкт методик контролю якості (МКЯ) на таблетки під умовною назвою «Імбітаб».

Об'єкти дослідження: сухий екстракт імбиру лікарського (виробник «Медагропром», м. Дніпро), допоміжні речовини, маси для таблетування, готові таблетки.

Предмет дослідження: експериментальне обґрунтування складу, технології та показників якості нового ЛЗ у формі таблеток з використанням органолептичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних та фармакологічних методів дослідження, а також розробка проєктів МКЯ.

Методи дослідження

У роботі були застосовані такі методи досліджень: органолептичні (зовнішній вигляд), фізико-хімічні (кристалографічні властивості порошку екстракту імбиру, термогравіметричний аналіз); фармакотехнологічні (стираність та стійкість таблеток до роздавлювання, середня маса та однорідність маси таблеток, розпадання), біофармацевтичні (дослідження вивільнення БАР сухого екстракту імбиру лікарського в умовах *in vitro*); кількісний і якісний аналіз основних груп БАР (ідентифікація методом тонкошарової хроматографії, кількісне визначення методом адсорбційної спектрофотометрії); фармакологічні (дослідження антидіабетичних властивостей розробленого препарату у порівнянні з референтним препаратом, гострої токсичності та

ульцерогенної дії), мікробіологічні (мікробіологічна чистота) та математичні (математичне планування експерименту та дисперсійний аналіз з метою оптимізації якісного та кількісного складу таблеток, статистична обробка результатів).

Наукова новизна отриманих результатів

Уперше розроблено науково-методичний підхід до створення лікарського засобу із сухим екстрактом імбиру лікарського у формі таблеток.

На підставі фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано оптимальний склад та розроблено раціональну технологію лікарського засобу із СЕІЛ.

Розроблено методики ідентифікації, визначення кількісного вмісту БАР в екстракті, готовій лікарській формі і тесту «Розчинення», які внесено до проєкту МКЯ.

Визначено термін і умови зберігання препарату – 2 роки при температурі $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ у первинному пакуванні – стріп з фольгою алюмінієвою.

Фармакологічними дослідженнями встановлено наявність цукрознижувальної активності на моделях ЦД 2 типу, викликаного дексаметезоном та одночасним введенням нікотиноміду та стрептозотоцину.

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. «Фармацевтична композиція антидіабетичної дії у формі таблеток». 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», зареєстр. 11.06.2020 р.

Практичне значення отриманих результатів

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. Розроблено проєкт методів контролю якості на запропонований препарат.

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 кафедри аптекної 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.).

Результати дисертаційної роботи упроваджено в науково-дослідну роботу та навчальний процес низки фармацевтичних та медичних закладів вищої освіти України, а саме: кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (акт впровадження від 01.09.2020 р.); кафедри аптекної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 15.09.2020 р.); аптекної технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 17.09.2020 р.); кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 21.09.2020 р.); кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 07.09.2020 р.); кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від 09.09.2020 р.).

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Безпосередньо автором проведено інформаційний пошук та узагальнено

дані літературних джерел щодо етіології, патогенезу і сучасних методів фармакокорекції цукрового діабету II типу, використання імбиру лікарського у практичній медицині і фармації. Проведено дослідження фармацевтичних ринків лікарських засобів України та Йорданії. На підставі теоретичних даних та експериментальних досліджень особисто автором обґрунтовано і розроблено склад і технологію таблеток під умовною назвою «Імбітаб» для лікування та профілактики цукрового діабету II типу; проведено фізико-хімічні, фармакотехнологічні, біофармацевтичні дослідження запропонованих таблеток; узагальнено, систематизовано і статистично оброблено результати експериментальних досліджень з використанням математичного планування, сформульовано висновки. Результати експериментальних досліджень та висновки статистично оброблено і систематизовано. Розроблено проєкт методів контролю якості на опрацьований склад таблеток.

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами працях (О. А. Рубан, Н. А. Гербіною, Н. М. Кононенко, В. В. Чікіткіною, М. В. Сорокіною, О. В. Кутовою, Ю. С. Маслій, В. О. Грудьком) вказано за текстом дисертації, а також в авторефераті у списку фахових публікацій. Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими проведені дослідження.

Співавторами наукових праць дисертанта захищено такі дисертації: О. А. Рубан «Наукове обґрунтування складу та технології лікарських препаратів протиалергічної дії на основі полісахаридів смородини чорної», Харків, 2009; Н. А. Гербіна «Обґрунтування складу та розробка технології супозиторіїв з діакамфом і сукцифенатом для лікування проктологічних захворювань», Харків, 2010; Н. М. Кононенко «Еритроцитарна і лейкоцитарна ланки системи гемостазу в нормі та механізми їх порушень при гастральних виразках», Харків, 2009; В. В. Чікіткіна «Експериментальне вивчення противиразкової дії поліфенольного препарату прополісу – капсул «Прополтин», Одеса, 2003; М. В. Сорокіна «Фармакологічне обґрунтування застосу-

вання сухого екстракту імбиру при цукровому діабеті 2 типу та метаболічному синдромі», Харків, 2019 р.; О. В. Кутова «Поглиналильні маси для уловлювання платиноїдів при каталітичному окисленні аміаку», Харків, 1993; Ю. С. Маслій «Розробка складу та технології стоматологічних лікувальних дисків для знеболювання твердих тканин зубів», Харків, 2008; В. О. Грудько «Синтез, фізико-хімічні властивості і біологічна активність похідних 6-Р-бензтіазоліл-2 амідів маленової кислоти», Харків, 1990;

Апробація матеріалів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на: XXIV Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2017 р.); III Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2017р.), XIII науково-практичній конференції молодих вчених і студентів ТДМУ ім. Абуалі ібні Сіно з міжнародною участю «Медицинская наука: новые возможности» (Душанбе, 2018); VI міжнародній науковій конференції молодих вчених і студентів «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Шимкент, 2018 р.); III Міжнародній науково-практичній internet-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 2018 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (Харків, 2019 р.); V Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2019 р.); науково-практичній internet-конференції «Питання клінічної фармакології та клінічної фармації» (Харків, 2019 р.); XXVII Міжнародній науково-практичній конференції молодих учених та студентів «Topical issues of new medicines development» (Харків, 2020 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Науковий підхід до сфери практичної косметології: актуальні питання й тренди» (Харків, 2020 р.);

IV Міжнародній науково-практичній internet-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 2020 р.).

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 найменування, з них 121 кирилицею та 76 латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ (Огляд літератури)

1.1 Цукровий діабет – глобальна медико-соціальна проблема в Україні, країнах Близького Сходу та в інших країнах світу

Цукровий діабет (ЦД) визнаний пандемією XXI століття зі щорічним збільшенням захворюваності на 3 % [12]. За даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ЦД є однією з найважливіших соціально-медичних проблем у багатьох країнах світу. Ця патологія посідає третє місце в структурі смертності після серцево-судинних та онкологічних захворювань [10, 196]. Тому не випадково цій проблемі приділяється велика увага серед науковців у фармації і медицині [81].

За даними діабетичного атласу IDF за 2017 рік, близько 425 млн осіб (або 8,8 % населення планети) віком 20-79 років мають цукровий діабет і близько 90 % з них страждають на ЦД 2 типу; прогнозується, що до 2045 року хворих на ЦД буде 629 млн людей [157, 196].

За офіційними даними, станом на 1 січня 2018 року, Центру медичної статистики МОЗ України, в країні зареєстровано 1,27 млн хворих на цукровий діабет (дані без урахування статистики АР Крим та окупованих територій Луганської та Донецької областей), з них понад 90 % складають пацієнти з ЦД 2 типу. Реальна кількість хворих на ЦД 2 типу в Україні в 3-4 рази вища, оскільки, за даними епідеміологічних досліджень, проведених Інститутом ендокринології та обміну речовин, на двох зареєстрованих пацієнтів припадає ще 4-5 осіб, які не підозрюють про свій діагноз [100, 112].

Аналіз літературних джерел щодо досліджень у різних країнах Близького Сходу виявив також високу поширеність ЦД 2 типу, яка коливається від 7 до 25 % серед дорослого населення. Крім того, багато країн сьогодні повідомляють про початок захворюваності на ЦД 2 типу у більш молодому

віці. В Об'єднаних Арабських Еміратах (ОАЕ) поширеність склала 20 %, у Катарі – 16,7 %, в Омані – 16,1 % і в Йорданії – 32,4 % [3, 182].

Національний центр (інститут) діабету, ендокринології та генетики та МОЗ Йорданії провели клінічне дослідження, щоб узагальнити дані з чотирьох груп населення досліджуваних у 1994, 2004, 2009 та 2017 роках для засвідчення зростаючої тенденції розвитку діабету. Всі чотири дослідження були проведені однією і тією самою групою дослідників і в цілому використовувались одні й ті самі методи в 17 медичних центрах, розташованих у Йорданії.

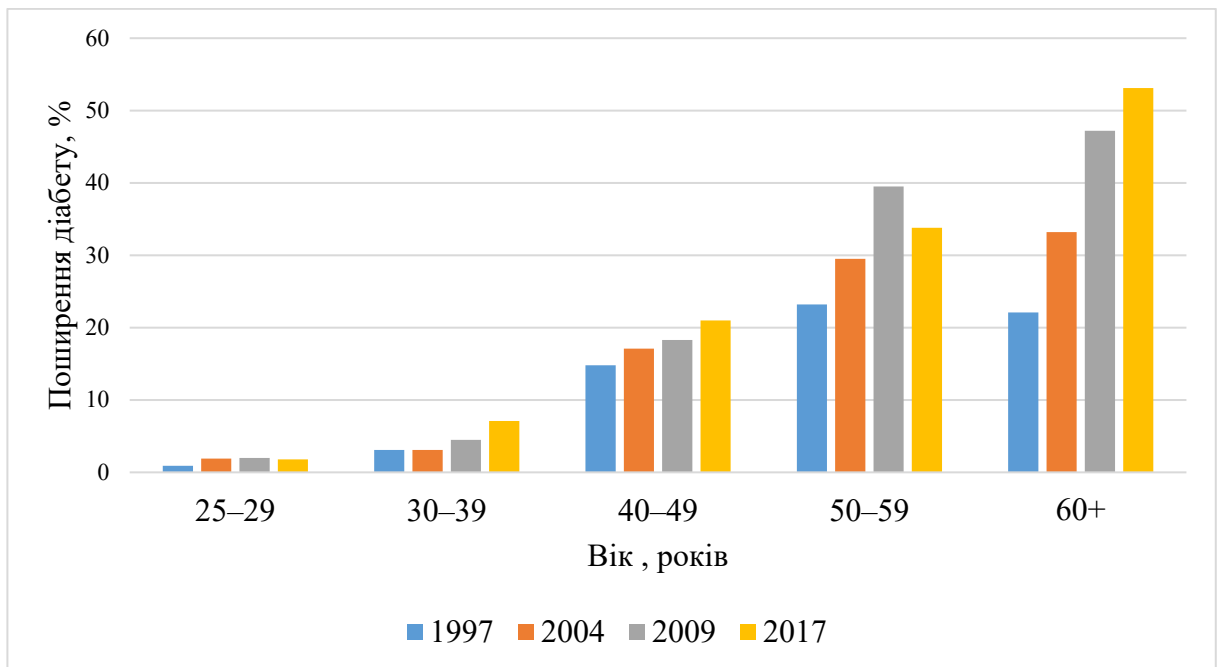


Рис. 1.1 Вікові показники поширеності діабету згідно з чотирма дослідженнями, проведеними в Йорданії

Було встановлено, що поширеність діабету серед чоловіків старших 25 років збільшилася з 14,2 % у 1994 році до 32,4 % у 2017 році, а серед жінок зросли з 12,3, до 18,1 % відповідно. Загальний показник поширеності збільшився з 13,0 % у 1994 році до 23,7 % у 2017 році [182].

На поширеність захворювання впливає географічний і національний фактор. Захворювання більш поширене в Європі і США, рідше виявляється в країнах Південно-Східної Азії і Північної Африки.

Частота захворювання збільшується з віком: кількість хворих на ЦД до 15 років складає 5 % від їхньої загальної кількості, переважна більшість хворих (80 %) старше 40 років. Поширеність діабету вища серед осіб літнього віку, а також серед осіб з ожирінням (у 4-30 разів) [80].

Отже, наведені дані свідчать про невпинне зростання захворюваності на ЦД щорічно у переважній більшості країн світу, що потребує постійного пошуку сучасних методів діагностики, профілактики та лікування з урахуванням індивідуального підходу до кожного пацієнта для забезпечення зниження захворюваності, поліпшення якості життя, зниження інвалідизації та збільшення тривалості життя цієї категорії хворих [50, 101].

1.2 Сучасний погляд на етіологію та патогенез цукрового діабету 2 типу

Цукровий діабет – це ендокринне захворювання, що характеризується хронічним підвищенням рівня цукру в крові внаслідок абсолютного або відносного дефіциту інсуліну. Захворювання призводить до порушення всіх видів обміну речовин, ураження судин, нервової системи, а також інших органів і систем [80].

Класифікація:

1. Інсулінозалежний діабет (ЦД 1 типу) розвивається швидко, іноді раптово, в основному у дітей і молодих людей, при цьому є абсолютний дефіцит інсуліну.

2. Інсулінонезалежний діабет (ЦД 2 типу) зазвичай розвивається поступово і відрізняється помірною вираженістю симптомів, частіше у людей старше 40 років, що мають надмірну вагу, при цьому відзначається відносний дефіцит інсуліну. Це найбільш поширений тип хвороби (зустрічається у 80-85 % випадків).

3. Вторинний (або симптоматичний) ЦД, його причинами є: моногенні дефекти функції β -клітин, генетичні дефекти в дії або структурі інсуліну, захворювання підшлункової залози (панкреатит та гемохроматоз),

ендокринопатії, інфекції, незвичайні імуніопосередковані та інші генетичні синдроми.

4. Гестаційний ЦД, причиною якого є непереносимість глюкози. Це рідкісний тип діабету, який виникає у жінок під час вагітності [74, 80].

Порівняльна характеристика двох основних типів діабету наведена у табл. 1.1 [63, 79, 80].

Таблиця 1.1

Порівняльна характеристика цукрового діабету 1 та 2 типу

Клінічні ознаки	Тип 1	Тип 2
Вік хворих на початок хвороби	Діти, підлітки, молодь (до 30 р.)	Середній, старший (після 30 р.)
Частота діабету у родичів	Менше 10 %	Понад 20 %
Вплив сезонних факторів на виявлення хвороби	Осінньо-зимовий період	Відсутній
Генетичні маркери (HLA)	B8, B15, Dw3, Dw4, DRw3, DRw4	Зв'язок не виявлено
Спадкова схильність (конкордантність монозиготних близнюків)	Менше 50 %	Понад 90 %
Початок хвороби	Гострий, можлива кома	Повільний, поступово
Маса тіла	Нормальна, понижена	Підвищена (у 80 %)
Стать	Частіше у чоловіків	Частіше у жінок
Клініка захворювання	Виражена чітко	Стерта
Перебіг	Лабільний, часто тяжкий	Стабільний
Діабетичні ангіопатії	Через кілька років, частіше мікроангіопатії	Часто на момент установлення діагнозу
Схильність до кетозу	Виражена	Рідко
Рівень інсуліну та С-пептиду в крові	Різко знижений	Часто підвищений, нормальний, знижений
Сеча	Цукор і ацетон	Цукор
Антитіла до острівців	Наявні	Відсутні
Ознаки інсуліту	Наявні у перші тижні хвороби	Зазвичай відсутні
Лікування	Дієта, інсулінотерапія	Дієта, пероральні цукрознижувальні препарати, у частини хворих – інсулінотерапія

Основними причинами виникнення ЦД 2 типу є:

1. *Генетичний фактор (спадковість)*

За наявності цукрового діабету у батьків або найближчих родичів ризик розвитку захворювання збільшується в 2-6 разів [80].

2. *Зниження чутливості до інсуліну печінки і периферичних тканин.*

Це може бути вроджений або набутий (підвищення рівня контринсулярних гормонів у разі хвороби Іценка-Кушинга, акромегалії, хронічний стрес тощо) дефекти, які призводять до розвитку периферичної інсулінорезистентності [66]. Факторами, які сприяють розвитку інсулінорезистентності, є ожиріння, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, гіперурикемія, малорухо- мий спосіб життя, підвищення рівня гормонів: глюкокортикоїдів, соматотро- піну, катехоламінів, тироксину тощо [102].

3. *Порушення секреції інсуліну.* На початкових етапах відзначається гіперінсулінемія, однак згодом спостерігається гіпоінсулінемія. Зменшення чутливості β -клітин до глюкози призводить до порушення секреції інсуліну (1-ї фази). У поєднанні з інсулінорезистентністю на периферії (до ендо- і екзогенного інсуліну) це призводить до постійної посталіментарної гіпер- глікемії, що, у кінцевому підсумку, виснажує β -клітини [66].

4. *Ожиріння.* У нормі на ліпоцитах знаходиться близько 50 000 рецеп- торів до інсуліну. У разі ожиріння зменшується не лише чутливість рецеп- торів до інсуліну, але і їх кількість [15, 191]. На початкових стадіях гіперін- сулінемії спостерігається посилення поглинання глюкози жировою ткани- ною, що призводить до збільшення ожиріння. Однак із часом кількість і чу- тливість рецепторів на адипоцитах зменшується і, як наслідок, зменшується засвоєння глюкози і зростає гіперглікемія [1, 80].

5. *Гіперпродукція контринсулярних гормонів* – порушення секреції інсуліну та гіперглікемія виникають за механізмами, властивими окремим гормонам (глюкокортикоїди посилюють глюконеогенез, гліколіз у печінці, зменшують проникність глюкози крізь мембрани тканин тощо) [69].

6. *Зменшення активності глікогенсинтетази у м'язах* супроводжу- ється збільшенням кількості вільної глюкози у крові, що призводить до гі- перінсулінемії і виснаження β -клітин [69].

7. *Посилене утворення аміліну* (відкритий у 1989 р., утворюється у секреторних гранулах разом з інсуліном як наслідок внутрішньоклітинної деградації гранул). У разі ЦД спостерігається:

- а) відкладання амілоїду в острівцях Лангерганса як наслідок дії анти-тіл до аміліну;
- б) гіперінсулінемія – призводить до підвищення утворення аміліну і дисфункції β -клітин і зменшення продукції інсуліну.

Амілін є антагоністом інсуліну в м'язах: зменшує поглинання глюкози, зменшує синтез глікогену, посилює глюконеогенез, глікогеноліз, синтез глюкагону, що сприяє розвитку інсулінорезистентності [12, 110].

8. *Токсичність гіперглікемії*. Унаслідок хронічної гіперлікемії функція β -клітин (секреція інсуліну) знижується. За нормоглікемії синтез інсуліну покращується, чим і пояснюється феномен «медового місяця» (покращання перебігу і зменшення дози інсуліну в дебюті ЦД 1 типу). Як наслідок гіперглікемії:

- а) спостерігається резистентність рецепторів до інсуліну. Зменшення глікемії супроводжується зменшенням гіперінсулінемії і підвищенням чутливості рецепторів до інсуліну;
- б) підвищується рівень глікозильованих білків, що призводить до ураження тканин і підвищення їх імуногенності [13, 111].

9. *Токсичність гіперінсулінемії*. Гіперінсулінемія посилює проліферацію гладких м'язів, збільшує синтез холестерину, ЛПНЩ, зменшує активність Na-залежної АТФ-ази. Вказані дії сприяють розвитку атеросклерозу [1, 156].

10. *Автоімунні фактори*. Гіперглікемія, гіперінсулінемія змінюють імуногенність тканин, призводять до їх ураження і запускають автоімунні процеси [69].

Патогенез цукрового діабету 2 типу включає два провідних фактори: резистентність до інсуліну і дефект секреції інсуліну, що присутні в кожного хворого, але в різних співвідношеннях [66, 193].

При цукровому діабеті 2 типу є два типи генетичних дефектів. Дефекти першого типу викликають інсулінорезистентність або ожиріння,

що призводить до інсулінорезистентності [160]. Дефекти другого типу можуть бути причиною зниженої секреторної активності β -клітин або їхньої нечутливості до гіперглікемії [47].

Інсулінорезистентність є одним із факторів, що викликають поганий метаболічний контроль, і може бути знижена в результаті втрати ваги пацієнта. Інсулінорезистентність обумовлена генетичними факторами і деякими факторами зовнішнього середовища, особливостями способу життя пацієнта (неправильний режим харчування, гіподинамія, стреси, літній вік) (рис. 1.2) [159].

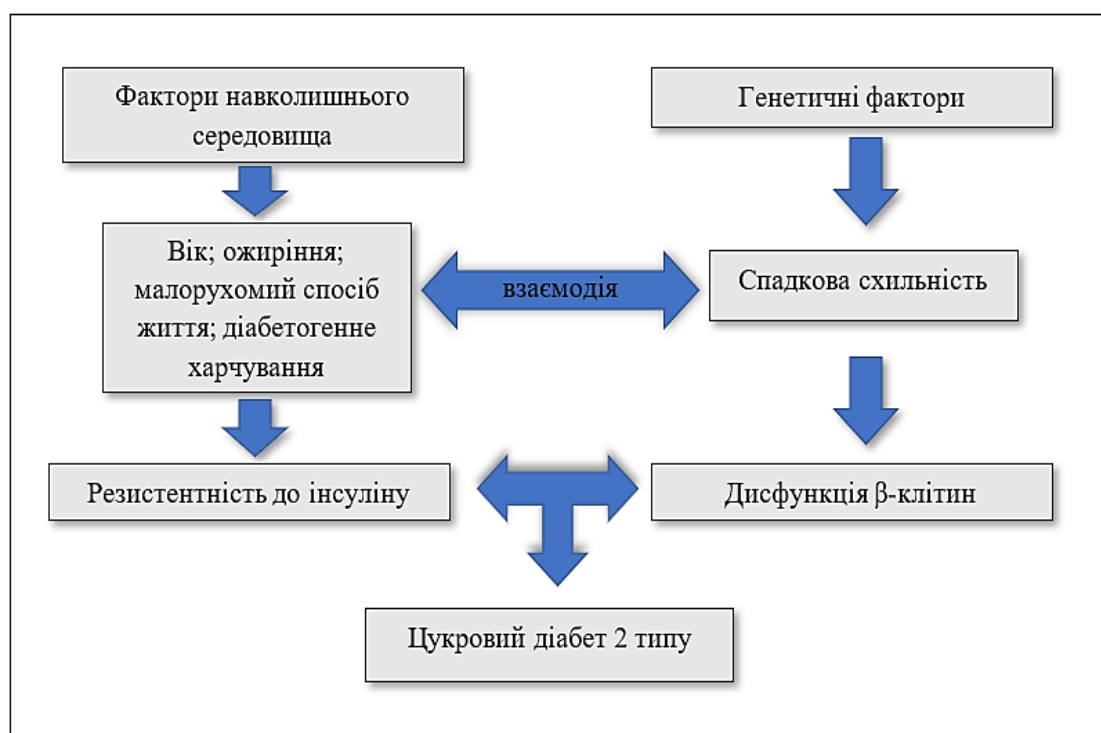


Рис. 1.2 Етапи патогенезу цукрового діабету 2 типу

Інсулінорезистентність призводить до компенсаторного посилення секреції інсуліну β -клітинами, поки вони зберігають здатність до гіперсекреції інсуліну [66].

Ключовим дефектом, відповідальним за прогресування ЦД 2 типу є не інсулінорезистентність, а зниження функції β -клітин. Цукровий діабет 2 типу має дефектний профіль секреції інсуліну: базальна секреція інсуліну не змінена, але секреція інсуліну у відповідь на прийом їжі (прандіальної секреції інсуліну) згладжена і відстрочена [188].

Фундаментальний аспект патофізіології ЦД 2 типу – це зниження прандіальної інсулінової відповіді, що прогресує, особливо в ранній фазі. Відсутність зниження постпрандіальних піків глюкози в плазмі до фізіологічного рівня протягом постпрандіального періоду призводить до виникнення постійної гіперглікемії. β -клітини нездатні визначати чи відповідати на зміни концентрації глюкози в плазмі крові і/чи нездатні компенсувати інсулінорезистентність підвищенням викиду інсуліну [120, 159].

Особливо порушена рання фаза інсулінової відповіді: вона уповільнена і знижена в порівнянні з групою здорових осіб. Рання фаза прандіальної інсулінової відповіді відіграє головну роль у пригніченні ендогенної продукції глюкози, а при ЦД 2 типу продукція ендогенної глюкози продовжується, незважаючи на прандіальне навантаження, і в сполученні з тривалою відносною недостатністю викиду інсуліну призводить до постпрандіальної гіперглікемії.

У разі ЦД 2 типу секреція інсуліну завжди недостатня стосовно наявної гіперглікемії. У разі тяжкого перебігу захворювання цей дефіцит стає абсолютним порівняно зі здоровими людьми. Найбільший розрив між секрецією інсуліну і метаболічною потребою в ньому завжди відзначається в прандіальний період (після їжі).

Прогресувальний характер захворювання в основному є результатом зниження функції β -клітин. Погіршення функції β -клітин доведено в пацієнтів із ЦД 2 типу зі збільшенням стажу захворювання. Під час прогресування ЦД 2 типу дефект прандіальної секреції інсуліну підсилюється, відбувається поступове неухильне зниження прандіальної секреції інсуліну [12, 159].

Високі постпрандіальні піки концентрації глюкози в плазмі можуть ушкоджувати судини, і, як наслідок, підвищувати ризик виникнення серцево-судинних захворювань [22, 111].

Отже, ЦД 2 типу є поширеним ендокринним захворюванням, яке часто викликає ураження різних органів і систем. Сучасні знання про етіологію та патогенез цієї патології дозволяють скоригувати різні порушення, що виникають у пацієнтів, та покращити якість та ефективність профілактики, діагностики та лікування ЦД [41, 46].

1.3 Основні принципи фітотерапії цукрового діабету. Загальна характеристика лікарських рослин за патогенетичним механізмом фармакологічної дії

У сучасній медицині і фармації значення фітотерапії постійно зростає, що зумовлено незначною токсичністю і біологічною безпечністю більшості рослинних засобів для організму, а також специфічними особливостями їх активності: широким спектром терапевтичної активності, поступовим нарощуванням клініко-фармакологічного ефекту, комплексним впливом на різні механізми патологічного процесу, відносно нечастими проявами алергічних та інших негативних реакцій, навіть в умовах їх тривалого застосування [89, 161]. Ці особливості визначають важливе значення фітотерапії для профілактики та лікування захворювань як на ранніх стадіях, так і за тривалої терапії пацієнтів із хронічними формами [107, 138].

До ери відкриття інсуліну (1922 р.) і синтетичних цукрознижувальних препаратів (середина 1950-х рр.) саме фітотерапія була єдиним методом підтримки хворих. У хворих на інсулінозалежний ЦД 1 типу лікарські рослини (ЛР), як самостійний метод лікування, застосовуються тільки на початку захворювання [154, 165]. У хворих на ЦД 2 типу фітотерапію можна використовувати як незалежний метод лікування, а також у комплексі з дієтою та фізичними навантаженнями або з цукрознижувальними препаратами. Призначення препаратів із ЛР не є альтернативою застосування інсуліну і синтетичних цукрознижувальних препаратів. Але фітотерапія здатна виявити істотну підтримку стандартному способу лікування на всіх стадіях захворювання, а на ранніх етапах часом здатна на певний період замінити традиційне лікування [23, 106].

До кінця двадцятого століття фітотерапія стала більш поширеною в усьому світі здебільшого через необхідність зробити охорону здоров'я доступною для всіх та визнання цінності традиційних лікарських засобів [171]. У країнах Європи і Північної Америки розробка та виробництво засобів з

рослинної сировини відбуваються зі значним випередженням, наприклад, фітохімічні препарати у США вже складають близько 50 % від загального обсягу лікарських засобів [176].

Останнім часом в Україні більшу увагу приділяють розвитку фітотерапії, яка з допоміжного набуває статусу самостійного напрямку в лікуванні людини [18, 27].

Йорданія – порівняно невелика країна, але вона добре відома великою різноманітністю диких рослин через географічне розмаїття кліматичних умов. Ґрунти Йорданії унікальні за своїм природним складом завдяки своєму географічному розташуванню на перехресті трьох континентів (Азії, Африки та Європи). Її особливий клімат, на який впливають Середземне море, як фактор стримування, і пустеля, як фактор висушування, характеризується сухим спекотним літом та м'якою вологою зимою з екстремальною мінливістю кількості опадів протягом року [3].

Відомо, що в Йорданії налічується не менше 2500 видів рослин, що належать до приблизно 700 родів, з яких 490 видів – до категорії лікарських рослин. Також було встановлено, що понад 60 % населення використовують ЛР у своєму повсякденному житті з історичних та культурних причин, хоча сучасна медицина доступна [3]. Застосування варіюється від лікування загальних та легких станів (таких, як головний біль, діарея та запор) до більш серйозних (гіпертонія, артрит, виразки, діабет і камені в нирках) [138, 169]. При ЦД найбільш використовуваними травами є пажитник, люпин білий, часник, цибуля та чорне насіння кунжуту [174]. Рослини з доведеною гіпоглікемічною активністю в Йорданії також є: полин білий, зизифус, кропива дводомна, дубровник білий, дерево оливкове [125].

ЛР містять велику кількість різних складних хімічних сполук, що не продукуються організмом людини, разом з тим деякі з них мають сприятливу біологічну дію на нього [124]. Крім основних діючих хімічних сполук, рослини містять так звані супутні речовини, які посилюють або послаблюють дію основних, що визначає одну з основних відмінностей природних і синтетичних лікарських засобів [160].

У науковій і народній медицині є численні дані про використання лікарських рослин для лікування хворих на ЦД. Нині відомо понад 150 рослин, що виявляють антидіабетичний ефект [171].

Конкретні механізми гіпоглікемічної дії окремих рослин та фітопрепаратів ще недостатньо вивчені. Загалом антидіабетична дія рослин обумовлена наявністю у них біологічно активних речовин: вітамінів, ферментів, гормонів, макро- і мікроелементів, алкалоїдів, ефірних олій, фітонцидів та ін. Сьогодні проводиться пошук та дослідження нових біологічно активних речовин, які б виявляли гіпоглікемічну дію [88].

А. Н. Маяковська і Т. Е. Трумпе (1991) висувають чотири гіпотези щодо механізму гіпоглікемічної дії фітопрепаратів, а саме:

1. Біологічно активні речовини рослин збагачують організм лужними радикалами, а тому в слабколужному розчині в присутності $\text{Ca}(\text{OH})_2$ глюкоза перетворюється на фруктозу або маннозу, для її засвоєння не потрібен інсулін.

2. Цукрознижувальні рослини містять гуанідин, який є сильною основою і діє подібно до препаратів похідних сульфосечовини.

3. Під впливом фітопрепаратів посилюється відновлення β -клітин в острівцях Лангерганса.

4. Біологічно активні речовини рослин поліпшують роботу усіх ланок імунної системи організму.

ЛР нормалізують вторинні порушення обміну речовин загалом і гормонів зокрема, забезпечують профілактику ускладнень з боку сітківки очей, печінки, серцево-судинної, сечовидільної, нервової, опорно-рухової та інших систем організму хворого [2, 45].

Взявши за основу відомі фармакотерапевтичні властивості, фітохімічний склад, антидіабетичні рослини можна умовно розділити на декілька груп (табл. 1.2) [37, 49, 130].

**Характеристика лікарських рослин за патогенетичним
механізмом фармакологічної дії**

Фармакотерапевтичні властивості	Рослини
1	2
<i>Рослини імуномодуючої та адаптогенної дії</i>	
Позитивна дія пов'язана з активацією регуляторних нейрогуморальних систем, стимуляцією обміну речовин у різних органах і системах. У педіатрії, враховуючи силу та характер дії цих рослин, перевага надається елеутерококу	Родіола рожева, елеутерокок колючий, женьшень, заманиха висока, лимонник китайський, левзея сафлороподібна, аралія висока
<i>Рослини, які містять інсуліноподібні або інші гормоноподібні речовини (фітогормони)</i>	
Містять інсулін, під час гідролізу якого утворюється фруктоза, для засвоєння якої інсулін не потрібен. У коренях осінньої заготівлі наведених рослин, вміст інсуліну становить від 20 до 50 % і навіть більше. Усі вони, а також листя мати-й-мачухи, використовуються при порушеннях функції підшлункової залози, особливо популярні як протидіабетичні засоби. Елеутерокок колючий активізує один із ключових ферментів метаболізму глюкози – гексокіназу, яка необхідна для фосфорилування глюкози, після чого глюкоза може бути засвоєна клітинами. Стулки плодів квасолі звичайної та пагони чорниці звичайної містять речовини групи гуанідоізоамілену, які за рахунок створення в організмі слабколужного середовища сприяють мимовільному перетворенню глюкози на фруктозу і манозу, для засвоєння яких не потрібен інсулін	Листя чорниці, кропива дводомна, оман, корені лопуха великого, кульбаба, квасоля звичайна, конюшина, насіння льону посівного, коренів солодки тощо
<i>Рослини-регулятори обміну речовин, «очишувачі» організму</i>	
Регулюють обмінні процеси в організмі	Мучниця, звіробій, пирій, подорожник, льон та ін.

1	2
<i>Рослини, які містять легкозасвоювані вуглеводи</i>	
Фруктоза, яка міститься в цих рослинах, для засвоєння потребує меншу кількість інсуліну, а деякі цукри засвоюються взагалі без нього. Це й обумовлює доцільність їх вживання замість глюкози при дефіциті інсуліну	Суниця, кизил, ожина, малина, груша, виноград та ін.
<i>Рослини, багаті на вітаміни, органічні кислоти та інші БАР</i>	
Підвищують захисні сили організму, здатні регулювати обмінні процеси; рекомендовано використовувати в постійному харчуванні пацієнтів з ЦД 2 типу	Шипшина, брусниця, горобина, смородина та ін.
<i>Рослини, що містять багато мікроелементів, зокрема цинк і хром</i>	
Стимулюють синтез інсуліну, активують імунні процеси та підтримують в організмі нормальну толерантність до глюкози, а також активують транспорт глюкози до клітини	Бузина, лавр, імбир, кукурудза, шавлія тоа ін.
<i>Рослини, що сприяють посиленню регенерації β-клітин острівців Лангерганса завдяки вмісту антиоксидантів у рослинній сировині</i>	
Захищають інсулін від руйнування, покращують транспортування глюкози в клітини, залучають її до обмінних процесів завдяки вмісту гуанідину. Деякі ЛР (липа, арніка) дозволяють поліпшити постачання кисню в тканини	Галега, звіробій, золототисячник, спориш, горіх волоський, чорниця, льон, лопух, кульбаба, цикорій, пирій, оман, мучниця, спориш, липа, суниця, цибуля, солодка, шипшина
<i>Рослини, що володіють сечогінною дією</i>	
Сприяють виведенню з організму надлишку солей і глюкози	Звіробій, береза, нирковий чай, хвощ польовий, горець

Важливе значення мають і городні рослини, і круп'яні культури, які вживаються в їжу: картопля, овес, кукурудза, квасоля, цибуля, часник, гарбуз, шпинат тощо [60, 88]. Вони сприяють очищенню організму за рахунок великого вмісту вітамінів, мінеральних речовин, фітогормонів, органічних кислот тощо [51, 112].

Наведений поділ рослин на групи є дуже умовним, оскільки багато з них можна віднести одразу до декількох груп. Проте такий поділ дозволяє раціональніше комбінувати окремі рослини, враховуючи їх фармакотерапевтичні властивості, що дає можливість одночасно вирішувати декілька завдань у лікуванні хворих на ЦД при мінімальному ризику ускладнень токсичного чи алергічного характеру [23, 88].

Отже, на сьогодні у терапії ЦД 2 типу перспективним є використання лікарських рослин як монотерапії або в комбінації із синтетичними препаратами, що дозволяє впливати на всі ланки патогенетичного процесу, не викликаючи розвитку побічних ефектів, а іноді сприяє зниженню доз синтетичних препаратів [58, 63]. Тому розробка нових лікарських засобів на рослинній основі для терапії цієї патології є перспективним напрямом вітчизняної фармації.

1.4. Використання імбиру лікарського в медицині і фармації

Імбир (*Zingiber officinale* Rosc.) – багаторічна трав'яниста рослина, що належить до сімейства Zingiberaceae, яке складається із 49 родів і 1300 видів. Імбир у дикому вигляді росте в низинних тропічних лісах Південно-Східної Азії, в теплом і вологому кліматі на висоті до 1500 м над рівнем моря. Але, на відміну від інших тропічних прянощів, він може рости у різноманітних агрокліматичних умовах [16]. Найкращий ґрунт для вирощування імбиру це пухкий суглинок багатий на гумус, тому його широко культивують у країнах Латинської Америки, Південно-Східної Азії, Західній Африці, а також на Гаваях, Ямайці, Барбадосі, в Австралії, Індонезії, та Китаї [40].

За даними різних літературних джерел, до хімічного складу імбиру входять понад 100 компонентів. Головними складовими що забезпечують його фармакологічну активність, є ефірні олії та нелеткі фенольні сполуки, які надають гострого смаку імбиру – гінгероли, більшу частину яких становить 6-гінгерол, а також 8-гінгерол та 10-гінгерол. У процесі зберігання і висушування гінгероли дегідратуються в шогаоли, які перетворюються на парадולי (зингерон), гінгердіони, гінгердіоли й ацетати гінгердіолів. Більше половини хімічних речовин, які входять до складу ефірної олії імбиру, складають сесквітерпени: α - і β -зингібер, куркумени, β -сесквіфеландрен, β -бісаболен, зингіберол та ін. У меншій кількості містяться монотерпени, що відповідають за характерний для імбиру запах: гераніол, ліналоол, борнеол, гераніаль, гераніацетат, ізоборнеол [21, 43].

Також до складу кореневищ імбиру входять флавоноїди, амінокислоти, білки, дубильні речовини, ліпіди, глікозиди, стероїди, сапоніни, вуглеводи, терпеноїди, таніни і неорганічні речовини, такі, як магній, калій, марганець, кальцій, цинк, натрій, залізо, фосфор. Вітаміни представлені аскорбіною кислотою, ніацином, тіаміном, рибофлавіном і в малих кількостях ретиноїдами і токоферолами [40].

Імбир вже протягом багатьох століть застосовується різними народами як специфічна приправа. В індійській народній медицині імбир використовувався як засіб для поліпшення травлення, від болю у суглобах, зубного болю, нудоти, шлунково-кишкових колік, застуди [21, 59, 158].

Як у китайській, так і в японській традиційній медицині свіжий імбир використовується завдяки своїм зігріваючим властивостям, як засіб від кашлю і нудоти, а сушений імбир показаний для лікування хвороб травної системи. Ефірна олія імбиру використовується для лікування болів у м'язах і суглобах, розтягнень, простудних захворювань, нудоти, діареї, алкоголізму і допомагає загоєнню зламаних кісток. Кореневище імбиру у вигляді чаю використовують при розладі шлунка і для поліпшення кровообігу та самопочуття [36, 77].

Імбир та його біологічно активні компоненти, включаючи гінгеренон А, 6-шогаол і 6-гінгерол, показали активність проти ожиріння, причому механізми в основному пов'язані з пригніченням адипогенезу і посиленням катаболізму жирних кислот [133, 140]. У цілому імбир виявляв серцево-судинні захисні ефекти, де серія досліджень показала, що екстракт імбиру поліпшував рівень сироваткового ліпопротеїну-холестерину високої щільності (ЛВЩ-С), знижував загальний холестерин, концентрації ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), рівні тригліцеридів (ТГ) і ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) [153, 172]. Крім того, було відзначено, що щоденний прийом імбиру сприяв зниженню рівня артеріального тиску [127].

У дослідженнях (S. Dugasani, 2010) було показано, що 6-шогаол і 6,8,10-гінгерол, речовини, виділені зі свіжого кореня імбиру, володіють сильними протизапальними і антиоксидантними властивостями [141].

У працях (R. B. Van Breemen та ін., 2011) встановлено, що екстракт кореня імбиру пригнічує фермент циклооксигеназу. Протизапальні властивості імбиру пов'язують також зі здатністю його речовин гальмувати синтез простагландинів за допомогою інгібування циклооксигенази-1 і циклооксигенази-2, впливаючи на синтез лейкотрієнів, пригнічуючи фермент ліпооксигеназу [192].

Також визначено, що екстракт імбиру гальмує активацію макрофагів у запальній реакції (M. Zhang та ін. 2016 і G. Zhang та ін. 2013) [145, 195].

Крім того, була продемонстрована у дослідженнях Н. Г. Габрук та М. Ж. Бак (2012) антиоксидантна активність поліфенольних сполук (6-шогаол та 6-гінгерол) в екстракті імбиру, які пригнічують гідроксильні радикали та продукти перекисного окиснення ліпідів [24, 70, 137]. У сукупності вищеописані антиоксидантні та протизапальні властивості імбиру підтверджують його профілактичну роль проти безлічі хронічних дегенеративних захворювань, включаючи рак і серцево-судинні захворювання. Незважаючи

на те, що протипухлинна активність імбиру все ще обговорюється, в основному це пов'язано з високим вмістом 6-гінгеролу і 6-шогаолу, як вказано у працях у Y. Zhu та ін. (2013) і J. Luettig та ін. (2016) [170, 190].

З основними діючими речовинами імбиру шогаолами та гінгеролами пов'язані також антидіабетичні, спазмолітичні та інші властивості рослини (рис. 1.3) [164, 180, 187].

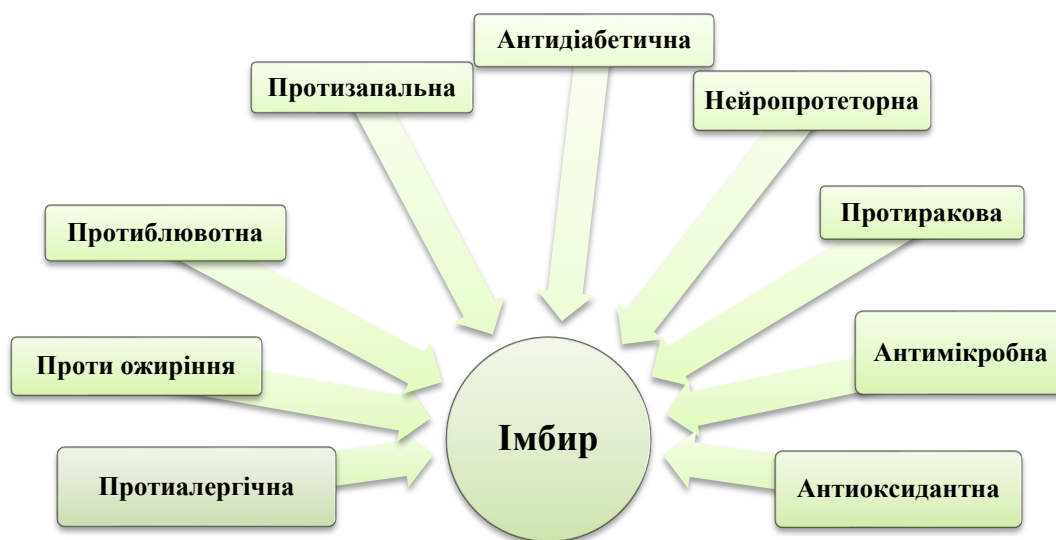


Рис. 1.3 Спектр фармакологічної активності імбиру

Активність 6-шогаолу і 6-гінгеролу проти ожиріння в основному пов'язана з посиленням процесу метаболічного розпаду жирних кислот (S. Suk та ін., 2017) [153].

Також виявлено антимікробну активність поліфенольних сполук імбиру на щурах у М. А. Nassan та Е. Н. Mohamed (2014). Перспективно його використовувати для пригнічення росту різних бактерій, грибів та вірусів [175].

Експериментальні дослідження показали, що екстракт коренів імбиру може використовуватися як засіб у терапії пневмоній та інших запальних захворювань дихальних шляхів [146]. Е. Townsend та інші (2013) показали, що активні компоненти імбиру (6-гінгерол, 8-гінгерол, 6-шогаол) сприяють

розширенню бронхів, регулюючи рівень внутрішньоклітинного кальцію у гладкій мускулатурі бронхів [123, 147].

Експериментальні дослідження А.М. Khan та ін. (2015), виявили протиалергічні властивості поліфенольних сполук імбиру, що дозволяє разом з β -адреностимуляторами використовувати 6-гінгерол, 8-гінгерол, і 6-шогаол у лікуванні астми [197].

Завдяки протиблювотній дії 6-шогаол, 6-гінгерол і зингерон імбиру лікарського застосовується під час вагітності, хіміотерапії та після анестезії в гінекологічній хірургії, що було доведено низкою клінічних випробувань проведених J. Walstab та ін. (2013), а також W. Marx та ін. (2017) [151, 189].

В експериментальних дослідженнях С. Samrath та ін. (2017) продемонстровано, що імбир стимулює секрецію інсуліну і покращує толерантність до глюкози за рахунок збільшення глюкагоноподібного пептиду-1 [186].

Y. Li та ін. (2015) вказали на те, що споживання імбиру натще може знизити рівень глюкози в плазмі, глікованого гемоглобіну (HbA1C), інсуліну, тригліцеридів і загального холестерину у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу [179, 187].

Крім того, аналіз наукових джерел свідчить про гастропротекторні, імуномодулювальні, протиалергічні і гепатопротекторні властивості імбиру лікарського, які в основному пов'язані з наявністю 6-гінгеролу [94, 132, 180]. Зокрема, імбир зменшував гастропатію, викликану протитуберкульозними і нестероїдними протизапальними засобами [118, 119, 134].

Слід зазначити, що імбир входить до низки фармакопей світу, а саме: у фармакопеї Китайської Народної Республіки описаний рідкий екстракт імбиру, методи його отримання та стандартизації, а також методи виготовлення з нього фармацевтичних препаратів та принципи їх дозування [132]. У фармакопеї США є монографії про порошок, капсули та настойки з імбиру [191]. В Японській фармакопеї описаний порошок імбиру. У фармакопеї Великої Британії є статті про настойки імбиру. Крім того, імбир описується у фармакопях Швейцарії, Австрії, Єгипту [132].

Проведений аналіз літературних джерел показав, що імбир лікарський має різноманітну фармакологічну дію, яка підкріплена доклінічними дослідженнями науковців різних країн [166, 187].

Для підтвердження необхідності розробки нового лікарського засобу цукрознижувальної дії на основі сухого імбиру лікарського був досліджений асортимент лікарських засобів рослинного походження та дієтичних добавок, у складі яких міститься імбир, які представлені на фармацевтичному ринку України [32, 53]. Результати наведені в табл. 1.3.

Таблиця 1.3

Лікарські засоби та ДД, що містять імбир лікарський

Назва	Склад	Виробник	Фармакологічні властивості
1	2	3	4
Антифронт (краплі)	Спиртові екстракти: імбиру кореневищ, солодки коренів, меліси листя, чаю зеленого листя, куркуми кореневищ	Береш Фарма, Угорщина	Для профілактики і лікування метеотропних реакцій, вегетативних порушень
Антифронт (капсули)	Сухі екстракти: листя чаю мате парагвайського, кореневищ імбиру, солодки коренів, меліси листя, куркуми кореневищ	Береш Фарма, Угорщина	Для профілактики і лікування метеотропних реакцій, вегетативних порушень
Вівабон (сироп)	Густі екстракти: пальми плодів; ембліки лікарської плодів, зимової вишні коренів, перцю довгого плодів, центели азійської листя, амомуму шиловидного плодів, імбиру лікарського кореневищ, пажитника грецького насіння, волошки коренів	Хербіон Пакистан Прайвет Лімітед, Пакистан	Для підтримки і поліпшення функціональної активності організму
Доктор Мом (сироп)	Сухі екстракти: солодки голої, куркуми довгої, імбиру лікарського, юстиції адатода, пасльону індійського, оману рацемоза, перцю кубеба, терміналії белеріка, алое барбадоса і ментол	Юнік Фармасьютикал Лабораторіз, Індія	Відхаркувальний засіб з муколітичною, протизапальною і відволікальною дією

Продовж. табл. 1.3

1	2	3	4
Доктор Мом (льодяники)	Сухі екстракти: солодки голої; імбиру лікарського, ембліки лікарської і ментол	Юнік Фармасьютикал Лабораторіз, Індія	Комбінований відхаркувальний засіб рослинного походження з муколітичною, протизапальною дією
Ліпонорм (таблетки)	Сухі екстракти: гарцинії плодів, грейпфрута плодів, фенхелю звичайного насіння, померанця гіркого плодів, елеутерокока колючого кореневищ, фукусу пухирчастого, імбиру аптечного кореневищ, чорниці звичайної плодів, гімнеми лісової листя, чаю китайського листя, анісу звичайного, перцю червоного однолітнього; вітаміни С, Н, групи В (В ₁ , В ₂ , В ₆ , В ₁₂), фолієва кислота, холіну бітарtrat, амінокислоти: аланін, цистеїн, глутамін, лізин, тирозин; мінерали: міді глюконат, калію йодид, заліза фумарат, магнію оксид, цинк, хром	Австраліан Фармасьютикал Мануфактурс Пті Лтд, Австралія	Покращує розподіл і асиміляцію жирів у травній системі
Мараславін (розчин)	Відвар з трави полину понтійського, трави чабера, бутонів гвоздичного дерева, плодів чорного перцю, кореневища імбиру	Софарма, Болгарія	Антисептична, дезінфекційна, протизапальна, антиалергічна, в'язуча, місцева анестезувальна дія; стимулює регенерацію
Авіоплант (капсули)	Порошок кореневища імбиру	Фітофарм Кленка С. А., Польща	Для запобігання та усунення нудоти і блювоти (морська хвороба) і як засіб, що полегшує симптоми диспепсії
Бронхо веда плюс (Сироп)	Сухі екстракти: адхатоди васики, базиліку священного, міробалану, кориці, саркостеми, мускатного горіха, калотропосу гігантського, імбиру лікарського, перцю	Хімфармзавод «Червона зірка», Україна	Відхаркувальний засіб

1	2	3	4
	чорного, коричника китайського, мирту гвоздичного, мускатника духмяного, сумаху, перцю довгого		
<i>Дієтичні добавки</i>			
Зинаксин з глюкозаміном	Глюкозаміну сульфат і екстракт імбиру лікарського	Ferrosan, Україна	Протизапальна дія
Бронхомед (Сироп)	Сухі екстракти: адхатоди васики; базилику священного; міробалану; кориці; саркостеми; мускатного горіха; калотропосу гігантського; імбиру лікарського; перцю чорного; коричника китайського; мирту гвоздичного; мускатника духмяного; сумаху; перцю довгого	Хімфармзавод «Червона зірка», Україна	Протикашльова дія
Доктор кашель (Сироп)	Екстракти: солодки голої, адхатоди судинної, базилику священного імбиру лікарського, перцю довгого, м'яти перцевої, альбізії Лебек, оману коріння, куркуми довгої	Люпін Лімітед., Індія	Протикашльова дія
Ектис (таблетки)	Аскорбінова кислота, бромелаїн, інулін, сухий екстракт актинидії китайської, артишоку, порошок кореневища імбиру, сік журавлини концентрований	Австраліан Фармасьютикал Мануфактурерс Пті Лтд, Австралія	Активатор процесів травлення при диспепсичних розладах
Ліпомін (таблетки)	Сухі екстракти: листя зеленого чаю, квасолі звичайної бобів, чорниці плодів, винограду насіння, джімнеми сільвестре листя, помаранчев плодів, фенхелю плодів, козлятника лікарського трави, імбиру кореневищ, гідроксицитратний комплекс, хрому піколінат	Австраліан Фармасьютикал Мануфактурерс Пті Лтд, Австралія	Підвищений апетит; корекція надлишкової маси тіла в поєднанні з дієтотерапією
Травісил (сироп і льодяники)	Сухі екстракти: листя адатоди васики, плодів перцю довгого, плодів перцю чорного, кореневищ імбиру лікарського, коренів солодки, плодів ембліки лікарської, кореневищ куркуми довгої, кори акації катечу, насіння фенхелю	Плетхіко Фармасьютикалз Лімітед, Індія	Протизапальна, відхаркувальна і муколітична дія

1	2	3	4
	звичайного, листя, насіння, кореневищ базиліку священного, плодів терміналії чебула, плодів терміналії белерики, кореневищ калгану китайського, насіння, листя абрусу прекаторіусу, ментол		
Кофол (сироп)	Сухі екстракти: анациклосу піретринового, перцю кубеба, перцю чорного, імбиру лікарського, куркуми довгої, перцю довгого, клеродендрону серповидного, фіалки духмяної, ялівцю звичайного, базиліку священного, терміналії белерики, пасльону жовто плідного, солодки голої, адатоди судинної; амонію хлориду	Чарак Фарма Пвт. Лтд., Індія	Відхаркувальна, протизапальна та протимікробна дія
Кофол (льодяники)	Екстракти: солодки голої, імбиру лікарського, терміналії береліки, куркуми довгої, ментол	Чарак Фарма Пвт. Лтд., Індія	Відхаркувальна, протизапальна та протимікробна дія

Наведені результати досліджень свідчать, що 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 блювоти та нудоти тощо. Але необхідно відзначити відсутність лікарських препаратів і дієтичних добавок (ДД) цукрознижувальної дії на основі імбиру, що вказує на доцільність та актуальність їх розробки.

Висновки до розділу 1

1. Установлено, що на сьогодні ЦД 2 типу є одним із найбільш розповсюджених неінфекційних захворювань в Україні, Йорданії та в усіх країнах світу, що спричиняє такі тяжкі патології, як інфаркт міокарда, інсульт, гангрена нижніх кінцівок, проліферативна ретинопатія та хронічна ниркова недостатність, які призводять ранньої інвалідизації та передчасної смерті хворих.

2. Наведено основні етіологічні та патогенетичні ланки ЦД 2 типу, вказано на важливість ранньої діагностики для виявлення та правильного встановлення діагнозу цієї патології, що дозволяє запобігти ускладненням захворювання.

3. Узагальнено дані щодо питань сучасного лікування, первинної профілактики ЦД 2 типу. Наведено 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.

4. 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 зазначено перспективність створення нових препаратів природного походження.

5. Наведено можливі фармакологічні властивості імбиру лікарського та асортимент лікарських препаратів і ДД на його основі, що підтверджує перспективність його використання у розробці лікарського препарату цукрознижувальної дії.

Результати експериментальних досліджень розділу наведено в таких публікаціях:

22. 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.

23. Alkhalaf Malek Walid Ahmad, Ruban O. A., Herbina N. A. Possible pathogenetic mechanisms of medicinal plants' hypoglycemic action in diabetes mellitus (literature review). *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. internet-конф., Харків, 26-27 листоп. 2020 р. Харків: НФаУ, 2020. С. 6-7.

24. 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.

25. 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.

26. Авторське право на твір – науковий твір «Сучасні аспекти застосування лікарських рослин у лікуванні та профілактиці цукрового діабету» / Рубан О. А., Алхалаф Малек Валід Ахмад, Гербіна Н. А., Колісник Т. Є. заявка від 09.06.2020, № 99340.

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Теоретичне обґрунтування складу твердої лікарської форми з екстрактом імбиру та загальної методології досліджень

Одним з основних напрямків розвитку сучасної фармацевтичної промисловості є розширення асортименту та пошук ефективних і безпечних лікарських засобів, зокрема і рослинного походження [92, 109]. Як відомо, препарати на основі рослинних екстрактів мають переваги перед синтетичними лікарськими засобами, оскільки малотоксичні, володіють м'якою дією та широким спектром фармакологічної дії, зокрема як тонізувальні, загальнозміцнювальні лікарські засоби, що стимулюють неспецифічну резистентність організму [58]. Тому актуальним є створення нових лікарських препаратів (ЛП) на основі сухих рослинних екстрактів у вигляді лікарських форм (ЛФ), зручних для застосування та стабільних при зберіганні.

Найпоширенішою традиційною ЛФ є таблетки, виробництво яких наразі складає 70-80 % загального обсягу ЛП. Це пов'язано зі зручністю та безпечністю застосування, портативністю, низькою вартістю та простотою виробництва у промислових умовах [38, 98]. Саме тому нами була обрана ця тверда ЛФ, а як активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) запропоновано сухий екстракт імбиру лікарського (CEIL).

ЛЗ на основі імбиру лікарського мають різноманітну фармакологічну активність: протизапальну, знеболювальну, протипухлинну та ін. Детальна характеристика імбиру лікарського наведена у 1 розділі.

Зокрема, попередніми фармакологічними дослідженнями встановлена наявність гіпоглікемічних та антиоксидантних властивостей [7, 55], які більшість науковців пов'язують із вмістом фенольних сполук, зокрема гінгеролу [6]. Тому метою нашої роботи стала розробка складу і технології таблеток цукрознижувальної дії на основі CEIL.

Однак розробка таблеток із сухими екстрактами здебільшого пов'язана зі значними труднощами, оскільки вони часто мають незадовільні технологічні показники: низьку плинність, силу пресування, підвищений вміст дрібних фракцій, злежуваність, гігроскопічність тощо [76]. Тому під час розробки таблеток на основі сухих екстрактів необхідно поліпшувати вищезазначені технологічні характеристики за допомогою введення до складу ефективних допоміжних речовин за допомогою методу прямого пресування або грануляції [99, 108].

Отже, під час розробки нового лікарського засобу на основі рослинної сировини для лікування ЦД 2 типу був використаний певний методологічний підхід, який ґрунтується на теоретичних, експериментальних, біофармацевтичних та фармакологічних дослідженнях, у результаті яких забезпечується якість, ефективність та безпечність ЛЗ [28, 87].

Теоретичні дослідження включали аналіз сучасних літературних даних щодо факторів виникнення ЦД 2 типу та визначення основних напрямків його лікування [14, 44]. Маркетингові дослідження проводилися для визначення попиту та пропозицій конкурентних препаратів на фармацевтичному ринку [3]. За результатами вищевказаного аналізу було обґрунтовано вибір АФІ та вид ЛФ.

Експериментальні дослідження проводилися в межах фармацевтичної розробки таблеток. Визначали фармакотехнологічні і фізико-хімічні показники субстанцій та підбирали допоміжні речовини [128, 184]. Також потрібно було обґрунтувати основні технологічні стадії виробництва таблеток, методів їх контролю, встановити умови виробничого процесу, які забезпечували б його відтворюваність. Вибір оптимального складу ЛЗ та розробка технології дають можливість встановити інтервал допустимих значень параметрів процесу і складових рецептури, дотримання яких гарантує відповідність кінцевого продукту [5, 167]. Біофармацевтичні та фармакологічні дослідження проводилися з метою підтвердження біодоступності створеного препарату [57, 114].

Так, вищенаведений алгоритм можна подати у вигляді блок-схеми, яка зображена на рис 2.1.

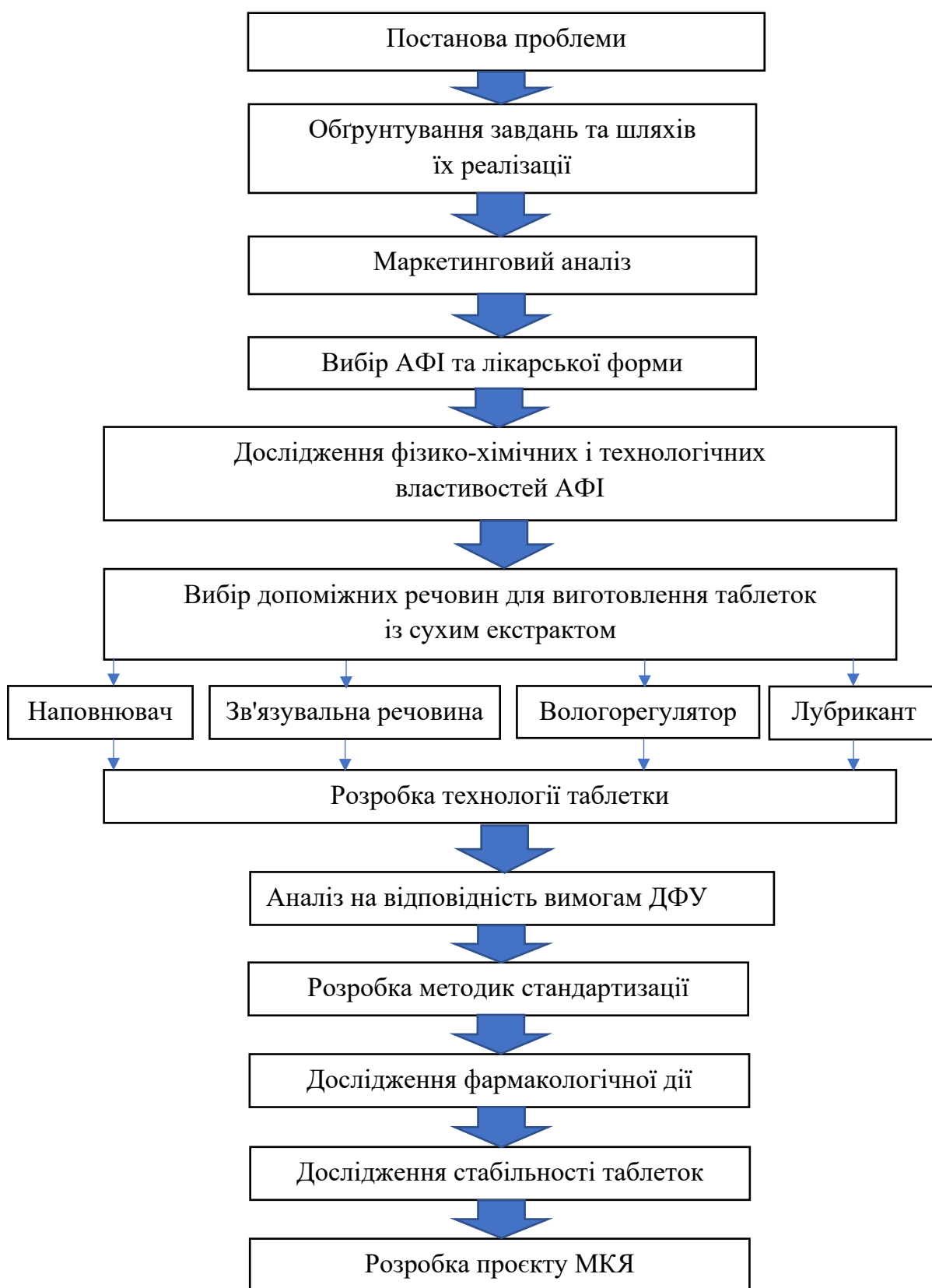


Рис. 2.1 Блок-схема методології досліджень

2.2 Об'єкти дослідження

Характеристика діючої речовини

Сухий екстракт імбиру лікарського (виробник «Медагропром», м. Дніпро) – дрібнодисперсний, чутливий до вологи порошок, світло-коричневого кольору з властивим йому характерним запахом. Екстракт розчинний у воді та спирті. Загальний вміст зольних речовин – 6,35 %. Втрата ваги при висушуванні – $(1,85 \pm 0,02)$ %. Містить фенольні сполуки у перерахунку на 6-гінгерол $(0,115 \pm 0,0019)$ г/г.

Таблетки «Імбітаб» – таблетки круглої форми з рівною поверхнею та рискою для розділення, без оболонки, світло-коричневого кольору з вкрапленнями, зі специфічним запахом, обумовленим наявністю екстракту імбиру із вмістом суми фенольних сполук у перерахунку на 6-гінгерол $(0,03556 \pm 0,001778)$ г/г.

Як препарати порівняння використовували:

- **метформін** (Метформін САНДОЗ®, таб. 500 мг, ЛЕК, Польща) – антидіабетичний засіб з групи бігуанідів;
- **фітозбір «Арфазетин»** (розсипна пачка по 75 г, ПрАТ «Ліктрави», Україна). 1 г збору містить: чорниці звичайної пагонів 0,2 г, квасолі звичайної стулок плодів 0,2 г, елеутерококу колючого кореневищ і коренів 0,15 г, шипшини плодів 0,15 г, хвоща польового трави 0,1 г, звіробою трави 0,1 г, ромашки квіток 0,1 г.

Характеристика допоміжних речовин

Для розробки таблеток методом прямого пресування і для оптимізації фізико-хімічних показників екстракту імбиру лікарського були використані такі допоміжні речовини [90]:

GalenIQ 721, ізомальт (Isomalt (BPh, USP-NF, PhEur), ЄФ, вид. 9, С. 2178) – цукровий спирт (поліол), який є кристалічною водорозчинною речовиною білого кольору без запаху з приємним солодким смаком, обумовленим наявністю у складі 50-60 % сахарози [64, 65]. Він широко

використовується у фармацевтичній технології в складі капсул, таблеток, гранул, суспензій, льодяників і жувальних гумок як допоміжна речовина: наповнювач, зв'язувальна речовина (також і в прямому пресуванні) та коригент смаку [113, 142].

Flowlac 100; висушена розпиленням лактоза (spray-dried α -lactose monohydrate (USP-NF) Lactose Monohydrate (PhEur), ЄФ, вид. 9, С. 4916) – білий або майже білий порошок, отриманий методом розпилювального сушіння суспензії подрібненого моногідрату α -лактози у водному розчині β -лактози. У результаті швидкого випарювання води в процесі розпилювального сушіння отримують частинки зі сферичною формою, які містять 80-90 % дрібних кристалів моногідрату α -лактози, зв'язаних із 10-20 % аморфної β -лактози [103, 183]. Вміст аморфної лактози дозволяє збільшити пресованість, а сферична форма частинок обумовлює плинність у два рази вище, ніж у звичайної лактози, тому FlowLac 100 підходить для використання як наповнювач у прямому пресуванні [142, 191].

Tablettose 80, лактоза моногідрат (Lactose Monohydrate (USP-NF, PhEur), ЄФ, вид. 9, С. 4916) – білий або майже білий кристалічний порошок без запаху з легким солодкуватим смаком, який отримують шляхом вологої грануляції подрібненої лактози з подальшим сушінням. Tablettose 80 має гарну плинність, пресованість, низьку гігроскопічність і високу стабільність. Сприяє однорідному з'єднанню сумішей і швидкому розпаданню лікарської форми [103, 183]. Використовується у прямому пресуванні таблеток з низьким дозуванням активної речовини, як наповнювач у виробництві капсул, саше та шипучих таблеток, а також як підсолоджувач у таблетках для лікування цукрового діабету [142, 191].

Microcelac 100, моногідрат лактози і мікрокристалічна целюлоза (Lactose Monohydrate (USP-NF, PhEur), ЄФ, вид. 9, С. 4916); (Microcrystalline cellulose (USP-NF); Cellulose, Microcrystalline (PhEur), ЄФ, вид. 9, С. 4080) – білий або майже білий комбінований порошок без

запаху, що містить 73-77 % моногідрату α -лактози і 23-27 % мікрокристалічної целюлози. Моногідрат α -лактози і мікрокристалічна целюлоза є речовинами природного походження і широко використовуються у виготовленні твердих лікарських форм [183]. Microcelac 100 використовується для прямого пресування завдяки високій плинності й адсорбції та оптимальній пресованості. За рахунок оптимального співвідношення своїх складових забезпечує високу однорідність маси таблеток за високих швидкостей пресування [191].

ForMaxx CaCO₃ 70, карбонат кальцію-сорбітол (Calcium carbonate (USP-NF, PhEur), ЄФ, вид. 9, С. 3703); (Sorbitol (USP-NF, PhEur), ЄФ, вид. 9, С. 4688) – суміш карбонату кальцію (70 %) і сорбіту (30 %). Оптимальний наповнювач для прямого пресування, має відмінні показники пресованості при низькому тиску [142, 183].

Vivapur 102 і 112, мікрокристалічна целюлоза (Microcrystalline cellulose (USP-NF); Cellulose, Microcrystalline (PhEur), ЄФ, вид. 9, С. 4080) – білий кристалічний порошок із пористими частинками, без смаку і запаху, який не розчиняється у воді, кислотах і в більшості органічних розчинників. Vivapur 112 ідентичний Vivapur 102, але з меншим вмістом води (<1,5 %), що робить доцільним його використання з речовинами, чутливими до дії води [11, 142]. Целюлоза мікрокристалічна широко використовується як наповнювач, розпушувач, зв'язувальна речовина у твердих лікарських формах, що виготовляються методом прямого пресування або вологої грануляції. Як наповнювач Vivapur використовують у концентрації 20-90 % [183, 191].

Prosolv HD 90 і smcc 50, целюлоза мікрокристалічна силікована. (Microcrystalline cellulose (USP-NF); Cellulose, Microcrystalline (PhEur), ЄФ, вид. 9, С. 4080); (Silica, Colloidal Anhydrous (PhEur), ЄФ, вид. 9, С. 2877) – суміш двох компонентів: мікрокристалічної целюлози та колоїдного діоксиду кремнію у співвідношенні 98 до 2 %. Prosohv HD 90 має середній розмір частинок – 125 мкм, низький вміст води і високі показники часу розпадання. Prosohv SMCC 50 має середній розмір частинок – 65 мкм і використовується для покращання показника ущільнення і плинності [142, 183].

Kollidon K30, повідон (Povidone (USP-NF, PhEur), ЄФ, вид. 9, С. 4948) – гігроскопічний порошок від білого до кремово-білого кольору, без запаху. Повідон з К-значеннями ≤ 30 виготовляється шляхом розпилювального сушіння, завдяки чому має сферичну форму. При таблетуванні повідон використовується як зв'язувальна речовина у концентрації 0,5-5,0 % [103, 142].

Polyplasdone s630, коповідон (Copovidone (USP-NF, PhEur), ЄФ, вид. 9, С. 1617) – аморфний порошок від білого до жовтувато-білого кольору. Коповідон використовується у концентрації 0,5-5,0 % як зв'язувальна речовина для отримання таблеток методом прямого пресування або вологої грануляції. Він забезпечує хорошу адгезію, еластичність і твердість [142, 191].

Аеросил, кремнію діоксид колоїдний (Silica, Colloidal Anhydrous (PhEur); Colloidal Silicon Dioxide (USP-NF), ЄФ, вид. 9, С. 2877) – легкий аморфний порошок блакитно-білого кольору, без запаху та смаку. Належить до групи синтетичних, активних, високодисперсних, мінеральних, наповнювачів [9, 142]. У фармації використовується як допоміжна речовина, стабілізатор, гелеутворювач, адсорбент, покращує плинність таблетованих, мазевих, гелевих та інших сумішей [183, 191].

Syloid 244FP, кремнію діоксид колоїдний (Silica, Colloidal Anhydrous (PhEur); Colloidal Silicon Dioxide (USP-NF), ЄФ, вид. 9, С. 2877) – легкий, пухкий, блакитно-білого кольору, без запаху та смаку аморфний порошок, який містить 99,8 % кремнію діоксиду [183]. Syloid 244 FP є більш пористим, ніж аеросил, що підвищує його здатність поглинати значну кількість вологи, зберігаючи активний інгредієнт сухим і покращуючи тим самим його стабільність. У виробництві твердих лікарських форм Syloid 244FP використовують як адсорбент, наповнювач і розпушувач [103, 116]. Для захисту від вологи його можна вводити в таблетки, які виготовляються методом прямого пресування, у концентрації до 20 %, оскільки він вважається нетоксичною і не подразливою речовиною [142, 191].

Neusilin UFL 2, алюмінієвий силікат магнію (Aluminium Magnesium Silicate (PhEur); Magnesium Aluminum Silicate (USP-NF), ЄФ, вид. 9, С. 4024) – м'які, слизькі, дрібні пластівці або тонкий мікронізований порошок від

білого до кремово-білого кольору, без запаху та смаку [142]. Neusilin UFL 2 можна використовувати у прямому пресуванні і вологому гранулюванні твердих лікарських форм як зв'язувальний і дезінтегрувальний агент. Крім того, завдяки великій питомій поверхні, яка допомагає адсорбувати вологу в три рази більше власної ваги, його використовують як вологорегулятор у кількості 0,5-5,0 %. Також він забезпечує кращу плинність та міцність таблеток за низької сили пресування [183, 191].

Кальцію стеарат (Calcium Stearate (USP-NF, PhEur), ЄФ, вид. 9, С. 5892) – дрібнодисперсний, жирний на дотик порошок білого або жовтувато-білого кольору, з незначним характерним запахом [142, 191]. Кальцію стеарат в основному використовується у фармацевтичній технології як антиадгезив та ковзна речовина в кількості 1,0 % для виготовлення твердих лікарських форм. Також, він використовується в пероральних фармацевтичних лікарських формах не тільки як ковзна речовина, але і як емульгатор, стабілізатор і суспендувальна речовина, оскільки вважається нетоксичною і не подразливою речовиною [20, 183].

Compritol 888, гліцерол дибегенат (Glycerol Dibehenate (USP-NF, PhEur), ЄФ, вид. 9, С. 1990) – дрібнодисперсний, жирний на дотик порошок білого або жовтувато-білого кольору, з незначним характерним запахом [142, 191]. Використовується як ковзна речовина у концентрації 1,0-3,0 % для виготовлення пероральних таблеток і капсул [103, 183].

Стеарилфумарат натрію (Sodium Stearyl Fumarate (USP-NF, PhEur), ЄФ, вид. 9, С. 6035) – дрібнодисперсний порошок білого кольору з агломератами плоских частинок круглої форми. Використовується як ковзна речовина у складі капсул і таблеток у концентрації 0,5-2,0 % [142, 191].

2.3 Методи досліджень

Із метою науково-практичного обґрунтування складу і технології таблеток із сухим екстрактом імбиру було проведено комплекс фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних, фармакологічних досліджень.

2.3.1 Методи оцінки фізико-хімічних і технологічних характеристик АФІ та допоміжних речовин

Фізико-хімічному дослідженню піддавалися не тільки субстанції сухого екстракту імбиру лікарського та допоміжних речовин, але й маса для таблетування, а також отримані таблетки. Технологічна характеристика маси, яка таблетується, знаходиться в тісному взаємозв'язку з фізико-хімічними властивостями порошкоподібних лікарських речовин.

Вивчення фармакотехнологічних характеристик проводили за наведеними методиками.

Кристалографічні властивості порошків визначали згідно з ДФУ, вид. 2, Т. 1, С. 481, з урахуванням методики, розробленої в ДП «ДНЦЛЗ», за допомогою оптичної кристалографії і мікрофотографування з використанням лабораторного мікроскопа «Konus-Academy» при збільшенні окуляра в 40-60 разів, обладнаного камерою. Обробка фотографій здійснювалася в програмі Scope Photo. Характеризували форму і поверхню частинок, а також середній лінійний розмір домінантних фракцій.

Насипний об'єм і насипна густина. Випробування, що дозволяє визначити насипний об'єм та насипну густину порошку до усадки, здатність матеріалу до усадки, а також його об'єм і густину після усадки, проводили згідно з ДФУ, вид. 2, Т. 1, С. 473, на приладі для вібраційного ущільнення порошків RT-TD фірми «PHARMA TEST» (Німеччина), що складається зі струшувального пристрою, який забезпечує 250 ± 15 підскоків циліндра на хвилину з висоти $(3 \pm 0,2)$ мм, та підставки для градуйованого циліндра масою (220 ± 40) г та об'ємом 250 мл (ціна поділки – 2 мл) із тримачем, що має масу (450 ± 5) г.

Для визначення насипного об'єму в сухий циліндр поміщали без ущільнення 100 г (m – маса наважки, в грамах) досліджуваного порошку. Закріплювали циліндр на підставці та фіксували насипний об'єм до усадки V_0 , після проведення 10, 500, 1250 підскоків циліндра фіксували об'єм V_{10} , V_{500} ,

V_{1250} з точністю до найближчого значення. Якщо різниця між V_{500} і V_{1250} перевищувала 2 мл, проводили ще 1250 підскоків циліндра. Таким чином установлювали насипний об'єм до усадки (V_0 , мл) і об'єм після усадки (V_{1250} , мл), здатність до усадки ($V_{10} - V_{500}$), насипну густину до усадки (m/V_0 , г/мл) та після усадки (m/V_{1250} , г/мл).

Насипну густину (ρ_n) та густину після усадки (ρ_{yc}) обчислювали за формулою:

$$\rho_{n(yc)} = \frac{m}{V_{0(1250)}}, \quad (2.1)$$

де m – маса наважки сипкого матеріалу, г;

V_0 – вихідний об'єм порошку до усадки, мл;

V_{1250} – об'єм порошку після 1250 підскоків, мл;

ρ_n – насипна густина порошку, г/мл;

ρ_{yc} – густина порошку після усадки, г/мл.

У таблетуванні одними з визначальних технологічних властивостей є плинність і пресованість.

Для визначення показника плинності використовували такі методи: швидкість сипкості через лійку, кут природного укосу, показник стисливості і коефіцієнт Гауснера.

Плинність порошоків визначали згідно з ДФУ, вид. 2, Т. 1, С. 477. Наважку порошку з точністю до 0,5 % поміщали у лійку пристрою ВП-12А, закриту знизу заслінкою. Відкривали заслінку і за допомогою секундоміра визначали час, необхідний для повного висипання зразка з лійки з діаметром отвору 10 мм. Характеризували здатність плисти у вертикальному напрямку за заданих умов і розраховували як відношення часу, витраченого на висипання, у секундах і десятих секунди до 100 г зразка порошку.

Після визначення часу висипання порошку з лійки вимірювали **кут природного укосу**, який є непрямою величиною швидкості плину порошку.

Для цього підводили кутомір і за його шкалою визначали кут, який утворюється між конусом висипаного порошку в кількості 50 г і площиною поверхні. За результатами 5 повторних вимірів розраховували середнє значення кута природного укосу. Для добре сипких матеріалів кут має відповідати значенням 20-30 °, для менш сипких (в'язких) – 50-70 °.

Використовуючи отримані дані насипної густини та густини після усадки, обчислювали *індекс Карра* і *коефіцієнт Гауснера* за формулами 2.2 і 2.3:

$$C = \frac{\rho_{\text{ус.}} - \rho_{\text{н}}}{\rho_{\text{ус.}}} \cdot 100 \%, \quad (2.2)$$

$$HR = \frac{\rho_{\text{ус.}}}{\rho_{\text{н}}}. \quad (2.3)$$

Вміст води вивчали на приладі МА 150 фірми «Sartorius» (Німеччина), де втрату маси досліджуваного порошку спостерігали при нагріванні до $(105 \pm 1) ^\circ\text{C}$. Після закінчення процесу на дисплей виводилося значення вмісту води у досліджуваній речовині у %.

Вологопоглинання досліджуваного порошку визначали за витриманням в ексикаторі, де відносну вологість повітря 100 % створювали за допомогою дистильованої води, 75 і 40 % – насиченими розчинами натрію хлориду і натрію гідрокарбонату відповідно за температури 20 °C. Вологість контролювали за допомогою психрометра Ассмана, а вміст води визначали експрес-вологоміром на основі електронних ваг, фіксуючи масу матеріалу.

Вміст води визначали за формулою:

$$u = \frac{(G_{\text{вл}} - G_{\text{сух.}})}{G_{\text{вл}}} \cdot 100, \quad (2.4)$$

де u – вміст води, %;

$G_{\text{вл}}$ – маса матеріалу до висушування, г;

$G_{\text{сух.}}$ – маса матеріалу після висушування, г.

Стираність (ДФУ, вид. 2, Т. 1, С. 410). Для проведення випробування брали 20 таблеток масою до 0,5 г із точністю до 0,001 г, знепилювали і поміщали в обертальний барабан, закривали кришкою та вмикали прилад PJ-3 tablet four-usage tester (Китай). Барабан робив 100 обертів, таблетки діставали, знепилювали і, якщо на них не було сколів і тріщин, визначали їх масу з точністю до 0,001 г.

Стиранність визначали за формулою:

$$\Pi = \frac{P_{\text{поч.}} - P_{\text{кін.}}}{P_{\text{поч.}}} \cdot 100 \%, \quad (2.5)$$

де $P_{\text{поч.}}$ – сумарна маса таблеток до стирання, г;

$P_{\text{кін.}}$ – сумарна маса таблеток після стирання, г.

Серія таблеток вважалася відповідною за цим показником, якщо втрата в масі після випробування не перевищувала 1 %.

Розпадання (згідно з ДФУ, вид. 2, Т. 1, С. 395). По одній таблетці поміщали у кожен із 6 трубок скляного кошика на приладі PJ-3 tablet four-usage tester (Китай). Опускали кошик в ємність з дистильованою водою, температуру якої підтримували в межах $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$ за допомогою термічного пристрою. Вмикали прилад і кошик рухався вертикально уздовж своєї осі з частотою 29-32 циклів на 1 хвилину. Після закінчення заданого часу (15 хвилин) кошик піднімали з рідини і досліджували стан таблеток, де всі тестовані зразки мали розпастися повністю.

Термогравіметричний аналіз проводили на базі кафедри біофізики НФаУ на дериватографі Q-1500-D системи «F. Paulic, G. Paulic, L. Erdey» (фірма «МОМ», Угорщина) з платино-платинородієвою термopарою, який дозволяє вимірювати температуру (Т), зміну маси (ТГ), швидкість зміни маси (ДТГ) і зміну теплових ефектів (ДТА) досліджуваного зразка залежно від часу. Дослідження проводили в діапазоні температур від 22 до 500 °С на повітрі при нагріванні зразків у керамічних тиглях. Термограми знімали в такому режимі: наважка складала 100 мг для сухого екстракту, швидкість підвищення температури становила 2,5°С/хв. Еталоном служив прожарений оксид алюмінію.

2.3.2 Методи дослідження показників якості таблеток

Зовнішній вигляд модельних таблеток оцінювали згідно із загальною статтею на лікарську форму «Таблетки» (ДФУ, вид. 2, Т. 1) шляхом візуального огляду 20 таблеток кожної серії. Серія таблеток вважалася відповідною за цим показником, якщо в жодній із 20 таблеток не було виявлено таких дефектів: виступів (поверхня у виступах, прилиплих частинках порошку); заглиблень (лунок, викришених частинок таблеток); сколів (відшарування або сколи на поверхні таблеток, зменшення товщини); розкришення; деформації (порушення округлості форми); подряпин на поверхні таблеток. Допускалися мармуровість і вкраплення на поверхні таблеток.

Середню масу таблеток визначали відповідно до ДФУ, вид. 2, Т. 1, С. 490. Серія таблеток вважалася відповідною за цим показником, якщо з досліджуваних 20 таблеток не більше двох мали відхилення від середньої маси понад $\pm 5 \%$ і жодна з індивідуальних мас не відхилялася від середньої більш ніж на $\pm 10 \%$.

Стійкість таблеток до роздавлювання встановлювали за методикою ДФУ, вид. 2, Т. 1, С. 411, за допомогою тестера міцності таблеток моделі PJ- 3 tablet four-usage tester (Китай).

Якісне та кількісне визначення суми фенольних сполук у перерахунку на 6-гінгерол у сухому екстракті імбиру лікарського і таблеток на його основі проводили на базі кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету (НФаУ) під керівництвом канд. фарм. наук В. О. Грудька за допомогою методів тонкошарової хроматографії (ТШХ) та абсорбційної спектрофотометрії. Методики наведені в розділі 4.

Кінетику та механізм вивільнення АФІ з модельних таблеток оцінювали за тестом «**Розчинення**» (ДФУ, вид. 2, Т. 1, С. 399). Дослідження проводили на базі Державної науково-дослідної лабораторії контролю якості лікарських субстанцій НФаУ з використанням приладу з лопаттю (прилад 2) за швидкості обертання 100 об/хв. Як середовище розчинення використовували

0,1 М розчин HCL. Об'єм середовища розчинення становив 500 мл, температура – $(37 \pm 0,5)$ °C, час розчинення – 60 хв. Усі випробування проводилися паралельно для 6 таблеток. У певні точки часу контролю (10, 20, 30, 40, 50, 60 хв) з посуду для розчинення відбирали аліквоти по 5 мл з компенсації об'єму середовища розчинення. Відібрані аліквоти фільтрували і визначали міри вивільнення з лікарської форми в середовище розчинення за допомогою адсорбційного спектрофотометричного аналізу суми фенольних сполук (у перерахунку на 6-гінгерол) на спектрофотометрі Evolution 60-S за довжини хвилі 281 в діапазоні 220-400 нм.

Вивчення мікробіологічної чистоти таблеток з екстрактом імбиру проводили на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології НФаУ згідно з ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.6.12, п. 2.6.13 та п. 2.6.31. Для перевірки придатності методики використовували такі штами тест-мікроорганізмів: *B. cereus* ATCC 10702, *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 6538, *Ps. aeruginosa* ATCC 9027, *S. typhimurium* 144, *C. albicans* ATCC 885-653, *A. brasiliensis* ATCC 16404.

Стираність оцінювали за методикою ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.7, за допомогою приладу PJ-3 tablet four-usage tester (Китай).

2.3.3 Методи фармакологічних досліджень

Фармакологічні дослідження ефективності антигіперглікемічної та антидіабетичної дії сухого екстракту імбиру лікарського (СЕІЛ) і таблеток імбиру були проведені на базі Центральної науково-дослідної лабораторії (ЦНДЛ) НФаУ. Піддослідними тваринами були 227 білих нелінійних щурів різної статі, які утримувалися в стандартних умовах віварію ЦНДЛ НФаУ за температури (22 ± 1) °C, вологості 50-60 %, у кімнаті зі зміною світлових режимів «день – ніч».

Дослідження проводили відповідно до Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Україна, 2001 р.), що узгоджені з Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985 р.) та Етичним кодексом Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація, 1964 р.).

Дослідження антигіперглікемічних та антидіабетичних властивостей таблеток імбиру проведено відповідно до методичних рекомендацій з експериментального вивчення нових гіпоглікемічних засобів.

Препаратами порівняння служили аналог за фармакологічною дією – вітчизняний фітозбір «Арфазетин» (Арфазетин, розсипна пачка по 75 г, ПрАТ «Ліктрави», Україна) та препарат першого вибору для лікування ЦД 2 типу Бігуанід – таблетки метформіну (Метформін САНДОЗ®, таб., 500 мг, LEK, Польща).

Арфазетин застосовується у комплексній терапії ЦД 2 типу, його середньодобова терапевтична доза для людини складає 260 мл настою на добу, що дозволило розрахувати експериментальну дозу для щурів – 16 мл/кг [48, 83]. Дозу метформіну 60 мг/кг також розраховували, виходячи із середньодобової дози для людини (1000 мг/кг) [87, 91].

Скринінгове визначення умовно-терапевтичної дози СЕІЛ за гіпоглікемічною дією проводили за умови його щоденного уведення щурам масою 160-180 г протягом 20 днів у вигляді водної суспензії у діапазоні доз від 10 до 150 мг/кг. Гіпоглікемічний ефект оцінювали на 20-у добу у внутрішньоочеревинному тесті толерантності до глюкози (ВОТТГ) за здатністю знижувати концентрацію глюкози у крові через 15, 45 та 60 хвилин після вуглеводного навантаження. Щурам після нічного голодування (16-18 годин) через 1 годину після останнього уведення СЕІЛ внутрішньоочеревинно вводили розчин глюкози у дозі 2 г/кг. Контрольні тварини отримували еквівалентну кількість питної води.

Рівень глюкози у крові тварин у цьому експерименті та у подальших дослідженнях визначали глюкозооксидазним методом з використанням наборів хімічних реактивів «Д-глюкоза» (Філісит-Діагностика, Україна) [120].

Гіпоглікемічний ефект оцінювали за показниками глюкози крові та площею під глікемічними кривими (*glycemic area under curve*, AUC_{glu} (ммоль/л·хв) із використанням пакета статистичних програм «MedCalc, v. 9.3.7.0» [33, 178].

За результатами цього дослідження була визначена мінімальна доза СЕІЛ, яка викликає виражений гіпоглікемічний ефект, що дозволило розробити

склад таблеток із сухим екстрактом імбиру. У подальших дослідженнях вивчали антигіперглікемічні та антидіабетичні властивості таблеток імбиру.

Для підтвердження результатів фармакологічного скринінгу СЕІЛ та визначення умовно-терапевтичної дози таблетки імбиру досліджували в умовах тривалого уведення інтактним нормоглікемічним щурам масою 180-200 г. Таблетки імбиру у вигляді водної суспензії вводили щодня внутрішньошлунково одноразово протягом 20 днів, останнє уведення здійснювали за одну годину до вуглеводного навантаження. Контрольні тварини отримували еквівалентну кількість питної води.

У цьому експерименті з метою оцінки антигіперглікемічного ефекту використали оральний тест толерантності до глюкози (ОТТГ). Щурам після нічного голодування (16-18 годин) вводили внутрішньошлунково розчин глюкози у дозі 3 г/кг. Проби крові для визначення рівня глюкози відбирали з хвостової вени до та через 30, 60, 120 хвилин після навантаження глюкозою [33, 178]. Про гіпоглікемічну активність свідчила здатність таблеток імбиру знижувати рівень глікемії на 30 хвилині ОТТГ (у час максимального підйому рівня глюкози у крові експериментальних щурів у відповідь на пероральне вуглеводне навантаження). Крім того, за результатами ОТТГ розраховували площу під глікемічними кривими.

На наступному етапі вивчали антигіперглікемічну дію таблеток імбиру на моделі порушеної толерантності до глюкози у щурів, яку відтворювали у тримісячних щурів масою 160-180 г за допомогою дексаметазону [136, 140]. Дексаметазон (Дексаметазон-KRKA, таб., 0,5 мг, KRKA, Словенія, серія 820482) вводили підшкірно у дозі 0,125 мг/кг протягом 13 діб. Щури були розподілені на такі групи: інтактний контроль (ІК); контрольна патологія (КП); 3 групи щурів, які отримували таблетки імбиру в дозах 50, 80 та 100 мг/кг; 2 групи тварин, яким вводили збір «Арфазетин» у дозі 16 мл/кг і метформін у дозі 60 мг/кг. На 14 день у тварин вимірювали базальну глікемію та проводили ОТТГ. Гіпоглікемічну активність таблеток імбиру оцінювали за площею під глікемічними кривими, отриманими під час проведення ОТТГ.

Антидіабетичні властивості таблеток імбиру вивчали на двох експериментальних моделях ЦД 2 типу, викликаного дексаметазоном та стрептозотоцином.

Для відтворення стану інсулінорезистентності та порушення секреторної функції β -клітин 18-місячним щурам підшкірно вводили дексаметазон (Дексаметазон-KRKA, таб., 0,5 мг, KRKA, Словенія) у дозі 0,125 мг/кг протягом 13 діб [136, 140].

В експерименті використовували такі групи тварин: інтактний контроль; контрольна патологія; 3 групи тварин, які отримували таблетки імбиру в дозах 50, 80 та 100 мг/кг; 2 групи тварин, яким вводили препарати порівняння збір «Арфазетин» у дозі 16 мл/кг і метформін у дозі 60 мг/кг.

Антидіабетичні властивості таблеток імбиру оцінювали за показниками вуглеводного, ліпідного обмінів та показниками перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантного захисту (АОЗ).

Концентрацію інсуліну у сироватці крові тварин визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору реактивів «DRG» (Німеччина) [34].

Показники ліпідного обміну (вміст холестерину, тригліцеридів (ТГ), загальних ліпідів) визначали у сироватці крові спектрофотометричними методами із використанням наборів реактивів фірми «Філісит-Діагностика» (Україна) [73, 82].

Вираженість оксидативного стресу оцінювали за рівнем ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) у гомогенаті печінки за реакцією з тіобарбітуровою кислотою за методом Uchiyama M. & Michara M. у модифікації І. А. Волчегорського (1989 р.) та дієнових кон'югатів (ДК) за методом І. Д. Стальної в модифікації В. І. Скорнякова (1988 р.) [71, 96].

Стан АОЗ характеризували за вмістом відновленого глутатіону (ВГ) у гомогенаті печінки, який визначали спектрофотометрично за реакцією з реактивом Елмана [148].

На наступному етапі використовували модель експериментального ЦД 2 типу, яку відтворювали у щурів масою 250-300 г одноразовим внутрішньовенним введенням стрептозотоцину (Streptozocin, серія S0130, склянка, 1,5 г, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Німеччина) дозою 65 мг/кг [143].

Розчин стрептозотоцину (STZ) готували в 0,1 М цитратному буфері з рН 4,5. Із метою зниження діабетогенної дії STZ за 15 хвилин до його введення внутрішньоочеревинно вводили нікотинамід (Nicotinamide, субст., серія 100245, Afton Pharma, Індія) дозою 230 мг/кг. Превентивне введення нікотинаміду дозволяє зберегти до 40 % запасів панкреатичного інсуліну у дослідних щурів, за рахунок чого, на відміну від інших стрептозотоцинових моделей, у тварин розвивається помірна та стабільна базальна гіперглікемія.

Ця модель дозволяє відтворити головні патогенетичні ознаки ЦД 2 типу у людини, а саме порушення секреції та дії інсуліну, та характеризується розвитком інтолерантності до вуглеводів, відносною недостатністю секреції інсуліну у відповідь на підвищений рівень глюкози та збереженням секреторної реакції на неглюкозні секретогени (зокрема і на сульфаніламідні препарати) [35].

Щури були розділені на такі експериментальні групи: інтактний контроль; контрольна патологія – тварини, яким після введення STZ та нікотинамід упродовж 28 діб вводили розчинник – дистильовану воду; 3 групи тварин, яким після моделювання патології упродовж 28 діб вводили внутрішньощлунково таблетки імбиру в дозі 80 мг/кг, або препарат порівняння «Арфазетин» у дозі 16 мг/кг, або препарат порівняння метформін у дозі 60 мг/кг.

Досліджувані засоби вводили один раз на день. Перше введення засобів починали через 24 години після індукції діабету. Група тварин контрольної патології (КП) за аналогічною схемою отримувала розчинник – дистильовану воду. Стан глюкозного гомеостазу тварин оцінювали за рівнем базальної глікемії, яку визначали в динаміці: вихідний рівень, 1, 2, 3 та 4 тижні.

Ступінь чутливості печінки та периферичних тканин тварин до дії інсуліну оцінювали у короткому інсуліновому тесті (КЧІ) [19, 33, 163].

Ступінь чутливості до дії інсуліну визначали як відсоток зниження базальної глікемії через 30 хвилин після внутрішньоочеревинного введення гормону дозою 1 ОД/кг по відношенню до вихідного рівня. Толерантність до глюкози тварин з діабетом визначали за допомогою ОТТГ з навантаженням розчином глюкози 3 г/кг. Активність процесів глікогенолізу оцінювали за вмістом глікогену в печінці з використанням методу, що ґрунтується на окисненні продуктів кислотного гідролізу цього полісахариду.

У межах доклінічного дослідження, відповідно до рекомендацій Державного фармакологічного центру (ДФЦ) МОЗ України, вивчали гостру токсичність таблеток імбиру [33]. Білих нелінійних щурів обох статей масою тіла 180-220 г утримували на стандартному раціоні в звичайних умовах віварію ЦНДЛ НФаУ. Тварини протягом усього дослідження отримували їжу та мали вільний доступ до води. Таблетки імбиру вводили у вигляді водної суспензії однократно натще внутрішньошлунково у максимальній дозі IV класу токсичності – 5000 мг/кг. Протягом 14 діб спостерігали за загальним станом і поведінкою піддослідних тварин, включаючи зовнішній вигляд, особливості поведінки, інтенсивність та характер руху, стан шерсті. Ступінь токсичності досліджуваного засобу визначали за класифікацією Н. С. Hodge та L. H. Sterner [156].

Можливу ульцерогенну дію таблеток імбиру вивчали на білих нелінійних щурах обох статей масою 200-220 г за методом E. Marazzi-Uberti [168]. Тварин протягом 24 годин витримували на голодній дієті без обмеження прийому води, далі внутрішньошлунково вводили таблетки імбиру в умовно-терапевтичній дозі 80 мг/кг та препарат порівняння – ацетилсаліцилову кислоту – в дозі 100 мг/кг. Через 4 години проводили евтаназію тварин під ефірним наркозом методом миттєвої декапітації. Далі оглядали тварин і проводили візуальне макроскопічне дослідження слизової оболонки шлунка за допомогою лупи.

Ступінь ушкодження шлунково-кишкового тракту оцінювали в балах: 0 балів – відсутність видимих ушкоджень; 1 бал – від 1 до 3 невеликих

виразок; 2 бали – більше 3 невеликих виразок; 3 бали – виразка значних розмірів і декілька невеликих виразок; 4 бали – декілька великих виразок; 5 балів – проривна виразка з кровотечею. Крім того, симптоми, що передують утворенню деструкції в шлунку та вказують на певні трофічні порушення слизової (набряк, гіперемія, ін'єкція судин, крововиливи), оцінювали у 0,5 балу. Визначали % тварин з ушкодженнями слизової шлунка і кишечника. Виразковий індекс (ВІ) обчислювали за формулою [39]:

$$VI = (\text{ступінь виразки} \times \text{відсоток тварин із виразками})/100.$$

Статистичну обробку результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням пакетів Excel та Statistica 6.0 for Windows.

Статистична обробка результатів. Статистичну обробку даних фізико-хімічних і фармакотехнологічних досліджень проводили за методикою, наведеною в розділі «Статистичний аналіз результатів» (ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 5.3).

План будь-якого експерименту має складатися так, щоб скоротити кількість дослідів. Тому для прогнозування й оптимізації складу таблеток на основі сухого екстракту імбиру лікарського використовували математичне планування експерименту, що дозволяє зменшити похибку експерименту, кількість експериментальних досліджень, установити взаємодію між факторами. Статистичну обробку результатів проводили за загальноприйнятими методиками з використанням стандартних комп'ютерних програм Mathcad 15.0 та MS EXCEL.

Висновки до розділу 2

1. Обґрунтовано загальну методологію проведення досліджень з розробки таблеток на основі сухого екстракту імбиру лікарського для профілактики та лікування цукрового діабету 2 типу.

2. Охарактеризовано активний фармацевтичний інгредієнт та сучасні допоміжні речовини, які були використані у розробці твердої лікарської форми.

3. Наведено комплекс фармакотехнологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармакологічних, мікробіологічних досліджень, що дозволили обрати оптимальний склад та раціональну технологію таблеток методом прямого пресування.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ІЗ СУХИМ ЕКСТРАКТОМ ІМБИРУ ЛІКАРСЬКОГО

3.1 Аналіз та порівняння асортименту пероральних протидіабетичних препаратів та фітопрепаратів на фармацевтичних ринках Йорданії та України

Цукровий діабет – це складне хронічне захворювання, пов'язане з високим рівнем глюкози в крові або гіперглікемією, що виникає через нестачу секреції інсуліну [54, 80]. Хронічний метаболічний дисбаланс, пов'язаний із цим захворюванням, сприяє розвитку макро- та мікросудинних ускладнень, які призводять до підвищеного ризику серцево-судинних захворювань, порушень функції нирок, органів зору та ін. [101, 149].

За даними Міжнародної федерації діабету, в 2019 році приблизно 463 млн дорослих (20-79 років) живуть з діабетом, а 374 млн осіб схильні до підвищеного ризику розвитку діабету 2 типу [157].

Важливою проблемою ЦД є і для країн Близького Сходу, зокрема і Йорданії. Для аналізу та порівняння асортименту пероральних протидіабетичних препаратів на фармацевтичних ринках Йорданії та України застосовували маркетинговий, порівняльний аналіз та узагальнення інформації. Період проведення аналізу – IV квартал 2019 року.

Об'єктами досліджень були зареєстровані пероральні протидіабетичні засоби в Йорданії та Україні. Як інформаційні матеріали використовували Йорданський національний лікарський формуляр, Державний реєстр харчових продуктів та медикаментів Йорданії, Державний реєстр лікарських засобів України та довідник лікарських засобів «Компендіум онлайн» [25, 32, 42, 53].

Відповідно до класифікації АТС Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), існує група А10 – Антидіабетичні препарати, яка, зі свого боку, поділяється на три фармакологічні підгрупи:

- А10А – Інсулін та його аналоги;
- А10В – Гіпоглікемічні препарати, за винятком інсулінів;

• A10X – Інші препарати, що застосовуються для лікування цукрового діабету.

Підгрупа A10B за АТС-класифікацією поділяється на 10 хімічних підгруп. Як видно на рис. 3.1, на фармацевтичних ринках Йорданії та України представлені всі підгрупи цукрознижувальних препаратів, за винятком A10BF – Інгібітори альфа-глюкозидази і A10BJ – Аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) (не зареєстровані в Йорданії).

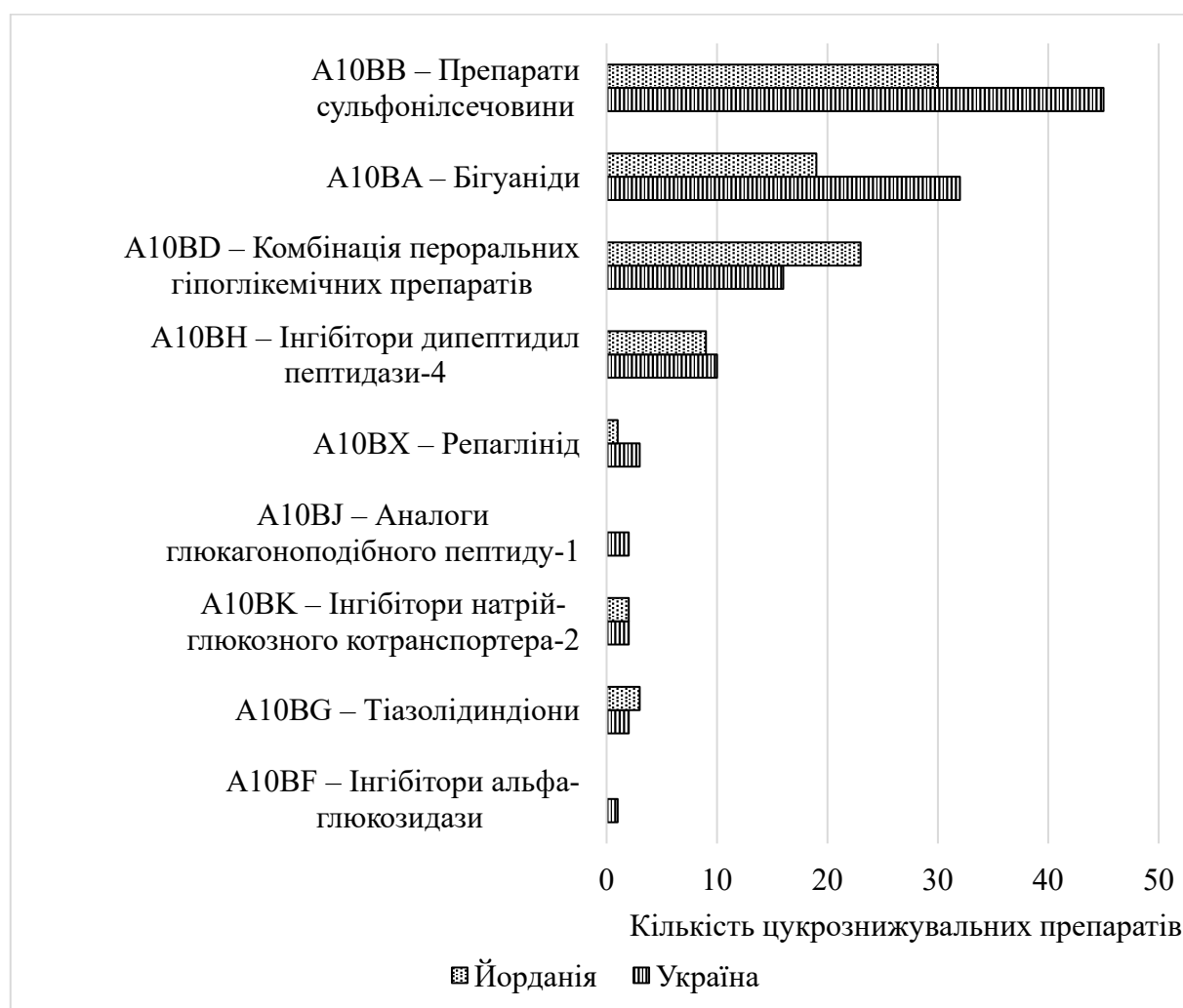


Рис. 3.1 Кількість торгових найменувань цукрознижувальних препаратів на ринках Йорданії і України

За результатами аналізу (табл. 3.1) встановлено, що лідируючі позиції в обох країнах серед речовин синтетичного походження займають метформін і гліметірид. Отримані результати також свідчать про те, що більшість

цукрознижувальних препаратів представлені у вигляді монопрепаратів, а частка комбінованих лікарських засобів на ринку Йорданії і України становить 26,44 і 14,15 % відповідно від загальної кількості торгових найменувань.

Таблиця 3.1

**Кількість торговельних найменувань цукрознижувальних препаратів
на фармацевтичних ринках Йорданії та України**

АТС код	Найменування	Кількість торгових найменувань	
		Україна	Йорданія
1	2	3	4
A10BA02	Метформін	32	19
A10BB01	Глібенкламід	6	7
A10BB08	Гліквідон	1	1
A10BB09	Гліклазид	12	6
A10BB12	Глімепірид	26	16
A10BF03	Воглібоза	1	—
A10BG03	Піоглітазон	2	3
A10BH01	Ситагліптин	1	2
A10BH02	Вільдагліптин	4	5
A10BH03	Саксагліптин	3	1
A10BH04	Алогліптин	1	—
A10BH05	Лінагліптин	1	1
A10BJ02	Ліраглутид	1	—
A10BJ05	Дулаглутид	1	—
A10BK01	Дапагліфлозин	1	1
A10BK03	Емпагліфлозин	1	1
A10BX02	Репаглінід	3	1
A10BD02	Метформін та похідні сульфонілсечовини	6	9
A10BD05	Метформін та піоглітазон	—	1
A10BD06	Глімепірид і піоглітазон	—	1
A10BD07	Метформін і ситагліптин	1	2
A10BD08	Метформін і вільдагліптин	1	4
A10BD09	Піоглітазон і алогліптин	1	1

1	2	3	4
A10BD10	Метформін і саксагліптин	1	1
A10BD11	Метформін і лінагліптин	1	1
A10BD13	Метформін і алогліптин	1	—
A10BD15	Метформін і дапагліфлозин	1	—
A10BD16	Метформін і канагліфлозин	1	—
A10BD19	Лінагліптин і емпагліфлозин	—	1
A10BD20	Метформін і емпагліфлозин	1	1
A10BD21	Саксагліптин і дапагліфлозин	1	—
A10BD24	Ситагліптин і ертугліфлозин	—	1

Крім того, переважна більшість пероральних цукрознижувальних препаратів на ринку Йорданії (близько 56,32 %) це препарати вітчизняного виробництва.

Закордонні препарати, які виробляються підприємствами Німеччини, Франції, Японії, США та ін., займають 43,68 % ринку Йорданії. Зі свого боку, переважна більшість препаратів цукрознижувальної дії, представлених на ринку України, закордонного виробництва (близько 76,11 %), які переважно виробляються в Індії та Німеччині. Препарати вітчизняного виробництва займають близько 23,89 % (рис. 3.2).

Важливу роль при лікуванні ЦД відіграє фітотерапія, оскільки фітопрепарати, на відміну від синтетичних лікарських засобів, малотоксичні, не викликають побічних ефектів та можуть застосовуватися як самостійно, так і в комплексі з дієтотерапією, традиційними препаратами та інсуліном, тим самим досягаючи компенсації захворювання, а інколи і зниження дозування інсуліну та інших синтетичних препаратів [58].

Тому наступний етап нашої роботи – це аналіз цукрознижувальних фітопрепаратів на ринках Йорданії та України. Було встановлено, 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 (табл. 3.2) [4].

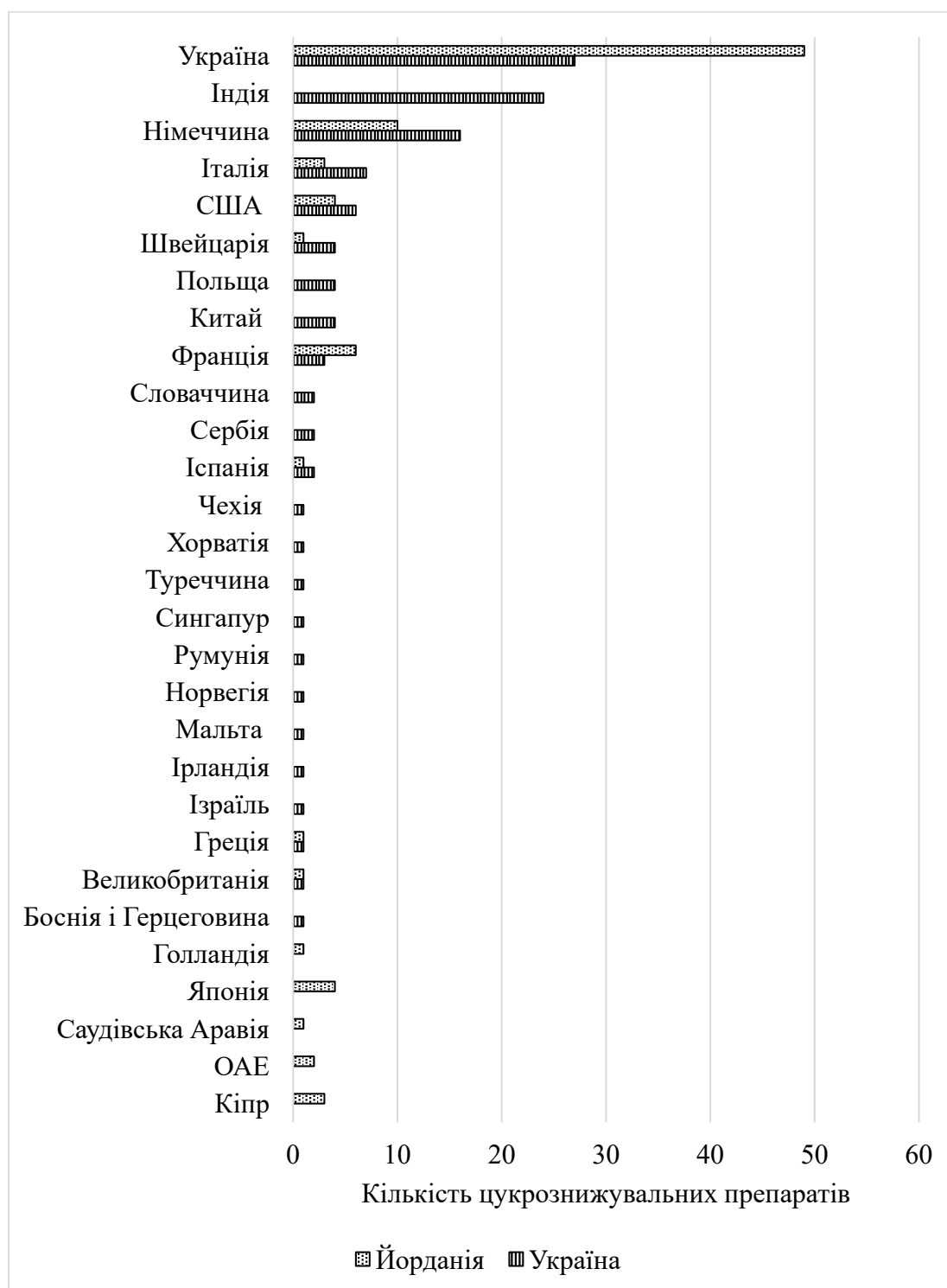


Рис. 3.2 Кількість цукрознижувальних препаратів на ринках Йорданії та України за країною виробником

**Аналіз фітопрепаратів для лікування ЦД,
які представлені на фармацевтичному ринку України**

Препарат	Склад	Форма випуску	Виробник
Арфазетин	Пагони чорниці, стулки плодів квасолі звичайної, кореневища з коренями ехінопанаксу високого (заманихи), плоди шипшини, трава хвоща польового, трава звіробою, квітки ромашки	Збір	ЗАТ «Ліктрави», ФФ «Віола»
Садифіт	Пагони чорниці, стулки плодів квасолі звичайної, чай зелений листовий, листя м'яти перцевої, бульби топінамбура, листя стевії	Збір	ЗАТ «Ліктрави»
Квасолі стулки плодів	Стулки плодів квасолі звичайної	Збір	ЗАТ «Ліктрави»
Чорниці пагони	Чорниці пагони	Збір	ЗАТ «Ліктрави»

Серед засобів офіційної медицини наявні лише 4 препарати, з них 2 однокомпонентні: пагони чорниці звичайної, стулки плодів квасолі звичайної, 2 багатокомпонентні збори лікарських рослин «Арфазетин» та «Садифіт» [52]. Основним недоліком зборів є незручність їх застосування (необхідність отримання настоїв у домашніх умовах), невисока точність дозування, нестабільність при зберіганні.

Отже, встановлено, що фармацевтичний ринок пероральних цукрознижувальних засобів України сформовано переважно іноземними виробниками, які репрезентують близько 76,11 % асортименту. Серед країн-імпортерів лідерами є Індія та Німеччина. Крім того, виявлено, що на ринку України відмічається гострий дефіцит фітопрепаратів. На фармацевтичному ринку Йорданії переважна більшість пероральних цукрознижувальних препаратів місцевого виробництва, однак зовсім немає препаратів на основі лікарської рослинної сировини.

Усе вищезазначене відкриває нові перспективи і вказує на доцільність розробки фітопрепаратів в Україні та Йорданії, що забезпечить ефективність та доступність лікування хворих із цукровим діабетом.

3.2 Обґрунтування вибору дози сухого екстракту імбиру лікарського у складі таблеток за умови внутрішньоочеревинного тесту толерантності до глюкози

Першим етапом нашої роботи було проведення скринінгових досліджень з метою вибору дози СЕІЛ. Для цього використовували внутрішньоочеревинний тест толерантності до глюкози (ВОТТГ), де 20 днів вводили СЕІЛ та препарати порівняння. Результати досліджень наведено в табл. 3.3.

У відповідь на внутрішньоочеревинне введення розчину глюкози у тварин позитивного контролю рівень глюкози у крові достовірно підвищувався на 15 хвилині тесту, перевищуючи вихідні значення у 2,0 рази в обох серіях експерименту, на 45 хвилині тестування він нормалізувався до вихідних показників і зберігався до 60 хвилини на рівні фізіологічних значень (табл. 3.3).

У разі застосування СЕІЛ у дозах 10, 20 та 30 мг/кг рівень глюкози у крові на піку гіперглікемії не відрізнявся від значень позитивного контролю, що дозволило констатувати відсутність гіпоглікемічної дії (табл. 3.3). Тривале застосування СЕІЛ у дозі 50 мг/кг виявило позитивну тенденцію до зниження рівня глюкози в крові на 11 % ($p < 0,1$) порівняно з показником групи позитивного контролю, а подальше підвищення дози досліджуваного екстракту в другій серії експерименту дозволило виявити виражений гіпоглікемічний ефект. Сухий екстракт імбиру лікарського в дозах 80, 100, 130 та 150 мг/кг однаковою мірою достовірно запобігав розвитку гіперглікемії, спричиненої уведенням глюкози на 40, 38, 40 та 41 %. У наступні часові проміжки тестування показники глікемії нормалізувалися до рівня позитивного контролю, що відповідає динаміці зниження концентрації глюкози за умови ВОТТГ (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Гіпоглікемічна дія СЕІЛ за тривалого введення нормоглікемічним щурам в умовах ВОТТГ, ($M \pm m$), $n = 6$

	Рівень глікемії (ммоль/л)				
	вихідні дані	15 хв	45 хв	60 хв	AUC _{glu} , ммоль/л·хв
1 серія					
Позитивний контроль (глюкоза, 2 г/кг)	4,39 ± 0,20	8,60 ± 0,41*	5,13 ± 0,11	4,77 ± 0,40	371,36 ± 23,14
ІМБ, 10 мг/кг + глюкоза	4,21 ± 0,22	8,22 ± 0,26*	5,15 ± 0,20	4,04 ± 0,17	363,19 ± 27,03
ІМБ, 20 мг/кг + глюкоза	4,48 ± 0,12	8,40 ± 0,38*	5,00 ± 0,44	4,34 ± 0,19	380,41 ± 28,44
ІМБ, 30 мг/кг + глюкоза	4,30 ± 0,18	8,11 ± 0,34*	5,48 ± 0,43	4,65 ± 0,27	362,96 ± 19,53
ІМБ, 50 мг/кг + глюкоза	4,23 ± 0,13	7,62 ± 0,36*/ $p < 0,1$	5,19 ± 0,20	4,01 ± 0,26	337,21 ± 24,69
Арфазетин, 16 мл/кг + глюкоза	4,36 ± 0,18	6,93 ± 0,38*/**	5,06 ± 0,44	4,23 ± 0,23	326,53 ± 20,39
Метформін, 60 мг/кг + глюкоза	4,41 ± 0,12	6,65 ± 0,44*/**	5,28 ± 0,43	4,45 ± 0,27	318,47 ± 26,34
2 серія					
Позитивний контроль (глюкоза, 2 г/кг)	3,96 ± 0,35	8,76 ± 0,55*	4,81 ± 0,41	3,82 ± 0,31	394,52 ± 20,44
ІМБ, 80 мг/кг + глюкоза	4,15 ± 0,20	5,20 ± 0,60*/**	4,52 ± 0,40	3,42 ± 0,21	319,26 ± 18,38**
ІМБ, 100 мг/кг + глюкоза	4,04 ± 0,23	5,45 ± 0,31*/**	4,72 ± 0,49	3,54 ± 0,25	322,06 ± 19,27**
ІМБ, 130 мг/кг + глюкоза	3,84 ± 0,30	5,24 ± 0,51*/**	4,63 ± 0,45	3,67 ± 0,19	324,34 ± 21,18**
ІМБ, 150 мг/кг + глюкоза	4,65 ± 0,31	5,21 ± 0,45*/**	4,58 ± 0,43	3,70 ± 0,34	320,15 ± 17,98**
Арфазетин, 16 мл/кг + глюкоза	4,40 ± 0,28	5,42 ± 0,50*/**	4,75 ± 0,56	3,63 ± 0,28	321,58 ± 20,29**
Метформін, 60 мг/кг + глюкоза	4,37 ± 0,25	5,07 ± 0,68*/**	4,53 ± 0,38	3,49 ± 0,31	318,08 ± 22,53**

Примітка: * – відмінності достовірні по відношенню до вихідних даних, $p < 0,05$; ** – відмінності достовірні по відношенню до значень позитивного контролю, $p < 0,05$.

За вираженістю антигіперглікемічної дії СЕІЛ не поступався препаратами порівняння фітозбору «Арфазетин» та метформіну, які на 45 хвилині виявили активність у першій серії експерименту на рівні 27 та 28 %, у другій серії – 38 та 42 % відповідно. Значення площі під глікемічними кривими AUC_{glu} , у групах щурів, яким вводили СЕІЛ у дозах 80, 100, 130 та 150 мг/кг та препарати порівняння, були достовірно меншими за значення AUC_{glu} тварин з групи позитивного контролю, що стало підтвердженням вираженої гіпоглікемічної дії досліджуваного рослинного засобу (табл. 3.3).

Отже, за умови тривалого уведення СЕІЛ на моделі ВОТТГ виражений гіпоглікемічний ефект екстракту імбиру починає виявлятися у дозі 80 мг/кг і залишається стабільно однаковим при застосуванні найвищої дози – 150 мг/кг.

Отримані результати стали підставою для поглибленого вивчення СЕІЛ у дозі 80 мг/кг як антидіабетичної субстанції та розробки лікарської форми на його основі.

Екстраполяцію дози СЕІЛ для тварин на дозу для людей здійснювали за методикою А. В. Nair та S. Jacob, яка полягає у використанні коефіцієнтів, обчислених з урахуванням міжвидових відмінностей в основному обміні речовин, масі та площі поверхні тіла, інтенсивності серцевої діяльності та температури тіла. Дозу для людини ($D_{люд.}$), виходячи з відомої дози для тварини ($D_{твар.}$), обчислювали за рівнянням 3.1 [173]:

$$D_{люд.} = D_{твар.} \cdot \frac{K_{твар.}}{K_{люд.}}, \quad (3.1)$$

де $K_{люд.}$ – коефіцієнт видової стійкості людини (37);

$K_{твар.}$ – коефіцієнт видової стійкості тварини, який для щура становить (6).

У результаті проведених розрахунків встановлено, що добова доза для людини дорівнює: $(80 \times 6/37) \times 70 \text{ кг} = 908,1 \text{ мг}$.

На підставі розрахунків за методикою А. В. Nair та S. Jacob із використанням встановленої дози для щурів для ЛФ, що розробляється, передбачається трикратне вживання на добу таблеток з дозуванням 300 мг сухого екстракту імбиру лікарського.

3.3 Вивчення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей СЕІЛ із метою розробки таблетованої лікарської форми

Першим етапом фармацевтичної розробки твердої лікарської форми є дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей АФІ, оскільки вони близько пов'язані між собою та відіграють важливу роль при виборі методу виробництва готового продукту.

До властивостей АФІ, які передусім впливають на процес пресування, належать форма і розмір частинок, плинність, гігроскопічність, насипна щільність до та після усадки, пресованість [76, 128].

За даними органолептичного аналізу, сухий екстракт імбиру лікарського являє собою порошок світло-коричневого кольору із властивим йому характерним запахом.

Кристалографічні дослідження порошку проводилися на лабораторному мікроскопі «KONUS – Academy», відповідно до методики, наведеної у 2 розділі. Результати наведені на рис. 3.3.

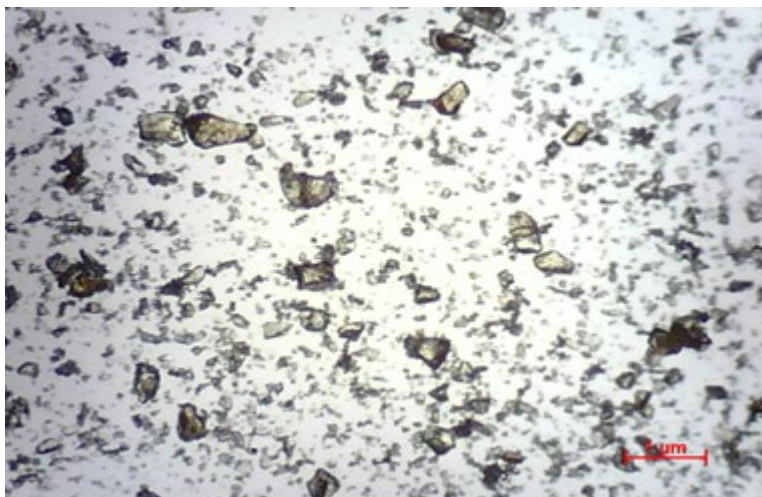


Рис. 3.3 Мікроскопія сухого екстракту імбиру лікарського

Отримані результати свідчать, що порошок має неоднорідну структуру з прозорими частинками світло-коричневого кольору, що являють собою уламки різноманітної форми з гладкою поверхнею, нерівними краями, здатні до агломерації, розмір частинок коливається в межах від 0,01 до 0,7 мкм, фактор форми – 0,7. Отримані дані дозволяють прогнозувати незадовільну плинність порошку.

При визначенні вмісту води в екстракті з'ясували, що цей показник відповідає вимогам ДФУ і складає $(1,85 \pm 0,02) \%$.

Як відомо, одним із недоліків сухих екстрактів є їх висока гігроскопічність. Тому наступним етапом нашої роботи стало вивчення поведінки екстракту в різних умовах середовища з показниками відносної вологості 45, 75 та 100 % відповідно за методикою, наведеною у розділі 2. Результати дослідження наведені на рис. 3.4.

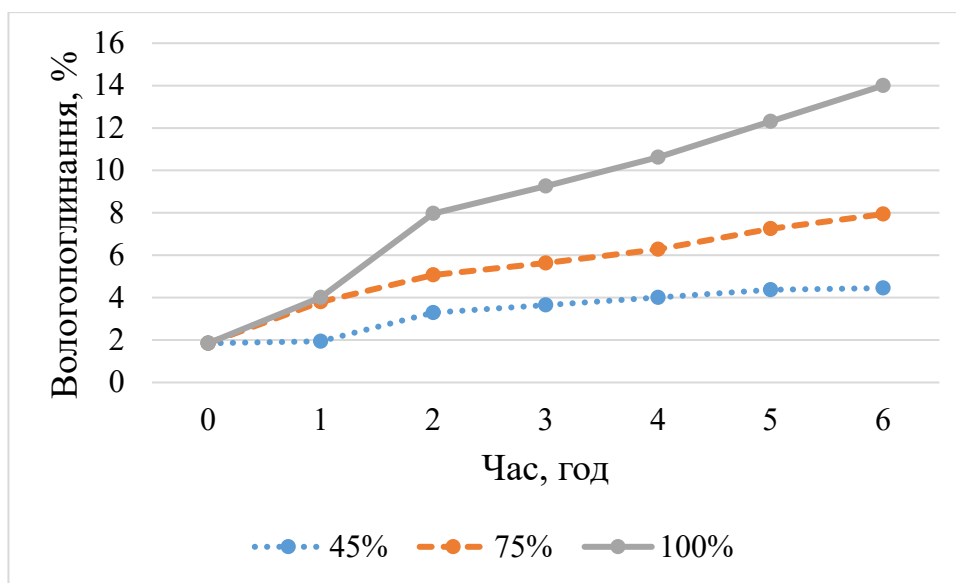


Рис. 3.4 Вплив відносної вологості повітря на вологопоглинання субстанції

За результатами експерименту встановлено, що за відносної вологості повітря 100 % (рис. 3.4) через 6 годин експерименту вміст води збільшився до 14 %, а через 48 годин субстанція розчинилася. За вологості 45 % вміст води за 6 годин експерименту збільшився до 4,45 %, а за 75 % – до 7,94 %.

Тобто проведені дослідження свідчать про необхідність введення допоміжної речовини з вологорегулювальними властивостями під час розробки твердої лікарської форми на основі сухого екстракту імбиру лікарського.

Відомо, що кожна речовина має характерну термічну поведінку, тому нами також було проведено термогравіметричний аналіз сухого екстракту імбиру лікарського відповідно до методики, наведеної у розділі 2. Дериватограма субстанції зображена на рис. 3.5.

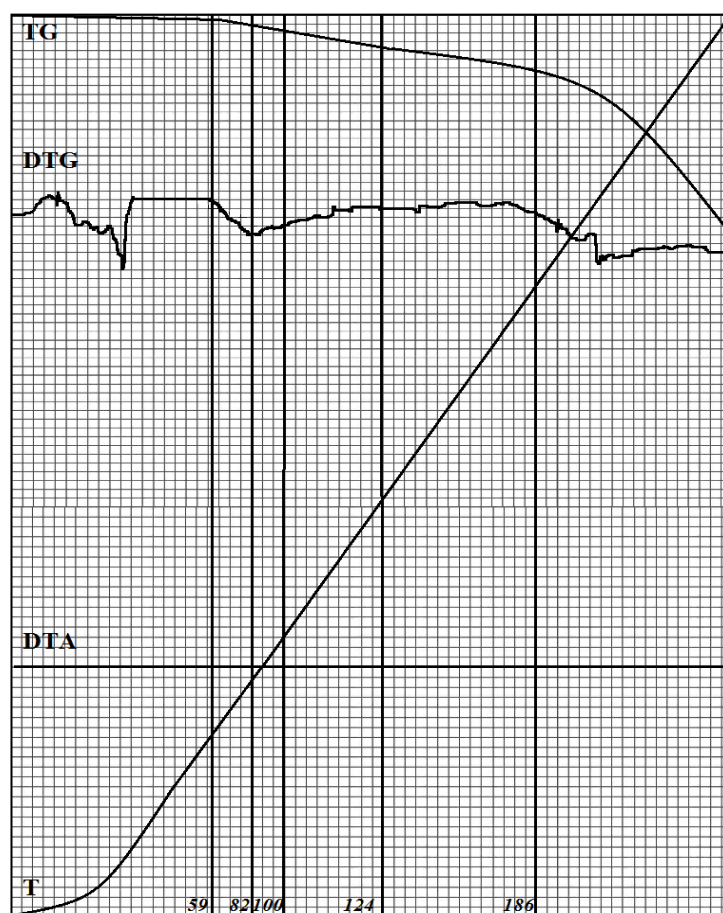


Рис. 3.5 Дериватограма сухого екстракту імбиру

Як видно з результатів дослідження (рис. 3.5), при нагріванні зразків до температури 59 °C змін у поведінці екстракту не виявлено. У діапазоні температур 59–124 °C спостерігалася втрата 4 % маси за рахунок вологи та летких сполук. Максимальна швидкість втрати маси спостерігалася за температурі 82 °C. При подальшому нагріванні екстракту вище 124 °C ендо- та

екзотермічних реакцій не виявлено, а за температури 186 °С і вище спостерігався швидкий та безперервний процес деструкції.

Отже, проведені дослідження дозволяють зробити висновок, що ця субстанція є термостабільною, оскільки втрата маси зразка при нагріванні до 100 °С зумовлена випаровуванням води.

Постійне збільшення рівня глюкози в сироватці крові призводить до явної хронічної гіперглікемії, що внаслідок збільшення екскреції сечі знижує рівень основних мікроелементів, які не синтезуються в організмі. Тому завжди особлива увага приділяється вивченню макро- і мікроелементного складу компонентів природного походження, оскільки дія основних біологічно активних речовин часто виявляється в комплексі з природним мінеральним складом рослини [97, 162].

Тому нами було вивчено якісний та кількісний вміст макро- і мікроелементів у сухому екстракті імбиру лікарського. Дослідження проводили методом атомно-адсорбційної спектроскопії з атомізацією в повітряно-ацетиленовому полум'ї на приладі КАС-120 на базі НТК «Інститут монокристалів» НАН України.

Проведене дослідження встановило наявність 15 елементів: калій (K) у кількості 645 мг/100 г, натрій (Na) – 150 мг/100 г, кремній (Si) – 120 мг/100 г, магній (Mg) – 85 мг/100 г, кальцій (Ca) – 64 мг/100 г, фосфор (P) – 40 мг/100 г, марганець (Mn) – 8,6 мг/100 г, залізо (Fe) – 5,3 мг/100 г, алюміній (Al) – 3,2 мг/100 г, цинк (Zn) – 0,64 мг/100 г, мідь (Cu) – 0,48 мг/100 г, нікель (Ni) – 0,1 мг/100 г, стронцій (Sr) – 0,03 мг/100 г, молібден (Mo) – <0,03 мг/100 г, свинець (Pb) – <0,03 мг/100 г [85].

Сухий екстракт імбиру лікарського у значних кількостях містить такі мінеральні речовини, як K, Na, Mg, Ca, тому може заповнити їх дефіцит, пов'язаний із перебігом ЦД 2 типу, а також містить Zn, який бере участь у процесі секреції інсуліну.

Наступним етапом наших досліджень стало вивчення фармакотехнологічних властивостей субстанції. Результати наведені в табл. 3.4.

Фармакотехнологічні властивості СЕІЛ, n=5, P=95 %

Параметри	Одиниці вимірювання	Результати досліджень
Насипний об'єм до усадки, V_0	мл	$130,0 \pm 0,8$
Об'єм після усадки, V_{10}	мл	$122,0 \pm 0,8$
Об'єм після усадки, V_{500}	мл	$92,0 \pm 0,3$
Об'єм після усадки, V_{1250}	мл	$90,0 \pm 0,3$
Здатність до усадки, $V_{10} - V_{500}$	—	$30,0 \pm 0,5$
Насипна густина, m/V_0	г/мл	$0,769 \pm 0,030$
Густина після усадки, m/V_{1250}	г/мл	$1,111 \pm 0,020$
Індекс Карра	%	$30,77 \pm 0,01$
Коефіцієнт Гауснера	—	$1,44 \pm 0,01$
Вологість	%	$1,85 \pm 0,02$
Плинність	с/100 г	∞
Спресовуваність	Н	$42,0 \pm 1,0$

Отримані результати насипної густини свідчать, що сухий екстракт імбиру належить до середніх за густиною порошків ($\rho_{\max} = 1,11$), що може призводити до неоднорідного розподілу частинок екстракту в об'ємі твердої лікарської форми.

Як відомо, одним із найважливіших показників порошкоподібної системи є його сипкість, яка забезпечує рівномірне заповнення матричного каналу. Розраховані показники коефіцієнта Гауснера – 1,44 та індексу Карра – 30,77 свідчать про незадовільні значення плинності, що й було підтверджено експериментальними даними. Було встановлено, що екстракт не висипався з лійки з отвором 1,5 мм без впливу вібрації. З вібрацією сипкість поліпшувалася (0,5 г/с), але не значно. Отримані результати підтверджують дані мікроскопічного аналізу.

Під час розробки твердої лікарської форми на основі сухого екстракту імбиру необхідне введення антифрикційних речовин.

Спресовуваність порошку – це показник здатності порошку до адгезії під тиском. Для вивчення цього показника були виготовлені модельні зразки

таблеток діаметром 12 мм. Як видно з даних, наведених в табл. 3.4, сухий екстракт імбиру має недостатнє значення пресованості – менше 50 Н. Тому при розробці таблеток раціонально використовувати зв'язувальні речовини.

Отже, проведений комплекс фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень СЕІЛ дозволяє прогнозувати введення різних груп допоміжних речовин до складу таблеток.

3.4 Обґрунтування вибору наповнювача для прямого пресування

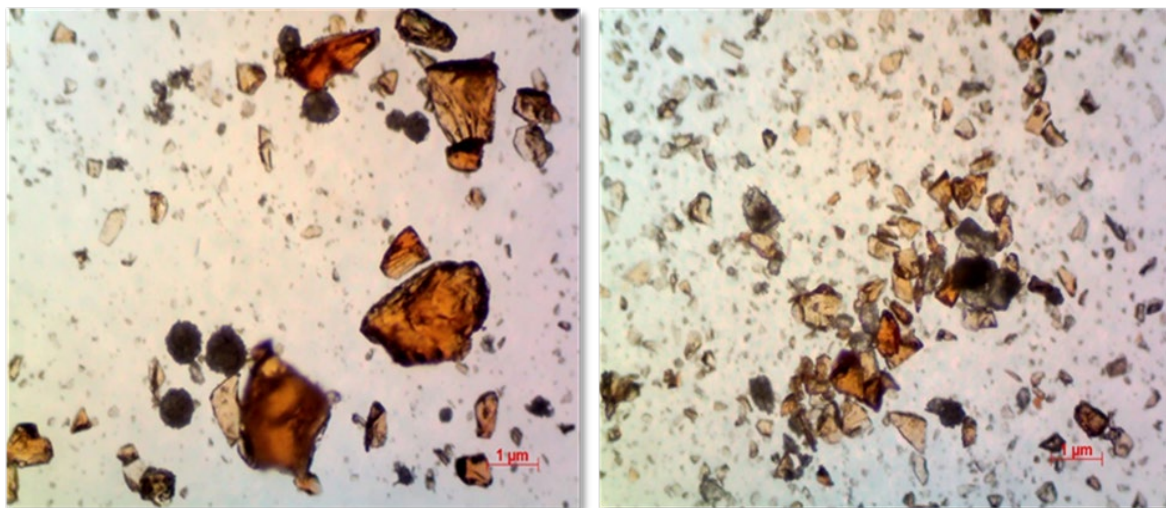
Метод прямого пресування є найбільш ефективним та сучасним для отримання таблеток з рослинними компонентами, оскільки він має низку переваг перед іншими технологіями таблетування, а саме: зменшення числа технологічних операцій, виключення впливу вологи на чутливі до неї лікарські рослинні екстракти, зменшення мікробного забруднення, економія виробничого приміщення та витрат на обладнання тощо [62].

Тому метою нашого подальшого дослідження є вибір наповнювача для твердої лікарської форми із СЕІЛ із використанням методу прямого пресування. Для виробництва таблеток використовували такі сучасні допоміжні речовини: GalenIQ 721 (BENEO-Palatinit Gmb), Flowlac 100 (Meggler Co.), Tablettose 80 (Meggler Co.), Farmaxx (Merck), Microcelac 100 (Meggler Co.), Vivapur 112 та 102 (JRS Pharm), Prosolv HD 90, Prosolv SMCC 50 (JRS Pharm) [17, 86].

Процес розробки ЛП включає визначення кристалографічних характеристик діючих фармацевтичних інгредієнтів, допоміжних речовин та їх сумішей. Як показав аналіз даних літератури, фізико-хімічні властивості допоміжних речовин відіграють значну роль у виборі складу готового лікарського засобу.

Для встановлення якісних характеристик мас для таблетування були проведені мікроскопічні дослідження зразків суміші СЕІЛ з різними наповнювачами у співвідношенні 1 : 1. Обираючи раціональне співвідношення,

звертали увагу на форму і розмір частинок, здатність їх до агломерації. Аналіз суміші СЕІЛ із Flowlac 100 (рис. 3.6 А) показав неоднорідний розподіл екстракту в наповнювачі, оскільки він має округлі частинки з лінійним розміром 0,5-0,6 мкм. Фактор форми Flowlac 100 – 0,97.



(А)

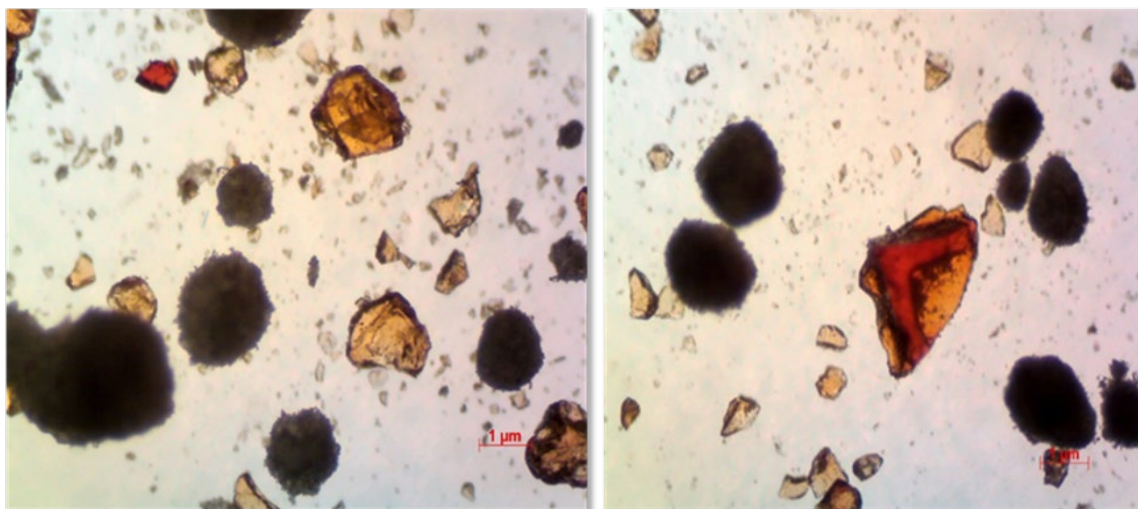
(Б)

Рис. 3.6 Суміш СЕІЛ і (А) Flowlac 100; (Б) Tablettose 80

За мікроскопічного дослідження суміші з Tablettose 80 (рис. 3.6 Б) було встановлено, що частинки екстракту відрізняються формою та розміром. Фактор форми Tablettose 80 становить 0,78. Розмір частинок наповнювача становить 0,45 мкм.

Частинки Microcelac 100 (рис. 3.7 А) мають округлу форму з шорсткою поверхнею. Фактор форми наповнювача дорівнює 1. Лінійний розмір частинок становить 1-1,5 мкм.

Дані, наведені на рис. 3.7 Б, свідчать також про розбіжності геометричних розмірів частинок екстракту і наповнювача Farmaхх. Наповнювач має шорстку поверхню і кулясту форму. Фактор форми – 0,93. Розмір частинок коливається від 1 до 1,35 мкм. Так, аналіз сумішей із Flowlac 100, Tablettose 80, Microcelac 100, Farmaхх показав, що частинки екстракту і наповнювачів відрізняються одна від одної за формою і лінійним розміром, що дозволяє прогнозувати розшарування маси для таблетування при заповненні матричного каналу.



(A)

(Б)

Рис. 3.7 Суміш СЕІЛ і (А) Microcelac 100; (Б) Farmaxx

Як видно з рис. 3.8, спостерігається рівномірний розподіл екстракту в наповнювачі GalenIQ 721. Необхідно відзначити, що маса з цим наповнювачем складається з однорідних за лінійними розмірами частинок. Розмір частинок екстракту коливається в діапазоні 0,8-1,0 мкм, а наповнювача – від 0,9 до 1,5 мкм. За рахунок неоднорідної поверхні GalenIQ 721 зв'язує частинки між собою, заповнюючи порожнечі поверхні екстракту.

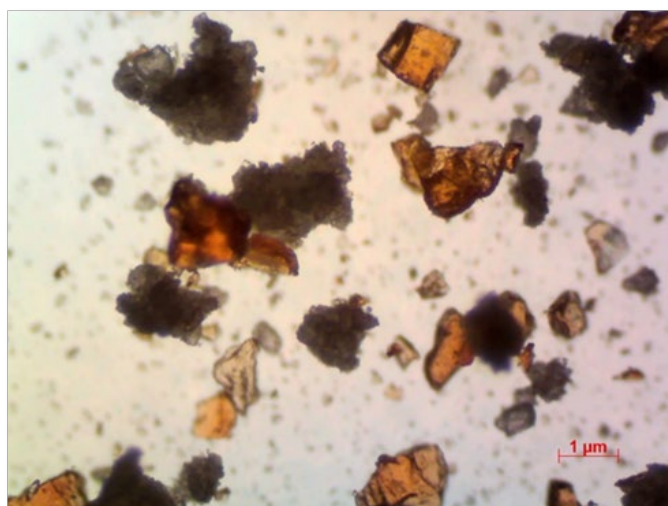
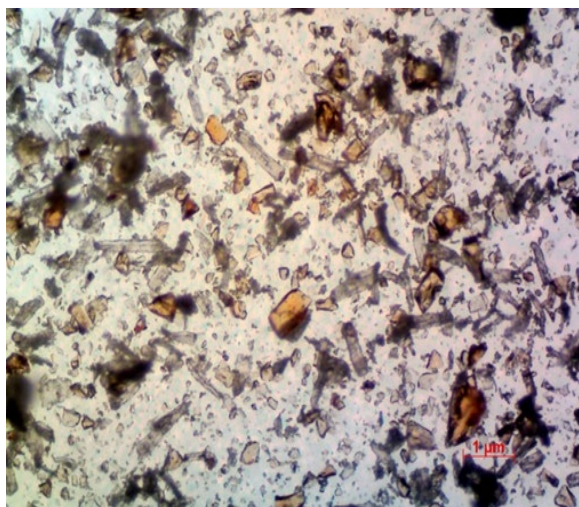
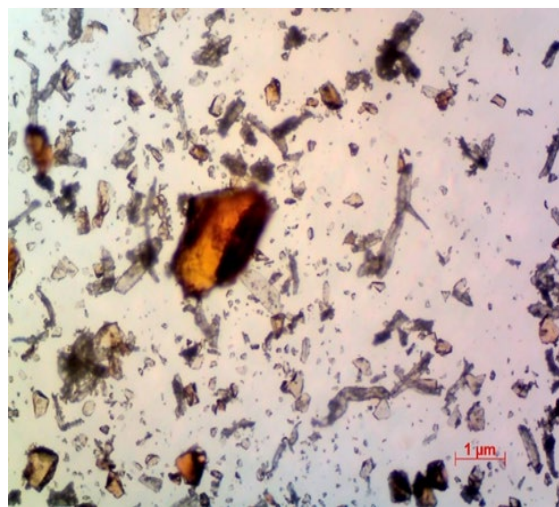


Рис. 3.8 Суміш СЕІЛ і GalenIQ 721

Як видно з рис. 3.9, у суміші із СЕІЛ частинки Vivapur 112 (А) і Vivapur 102 (Б) неправильної форми з лінійними розмірами від 0,1 до 1,1 мкм. Фактор форми – 0,27.



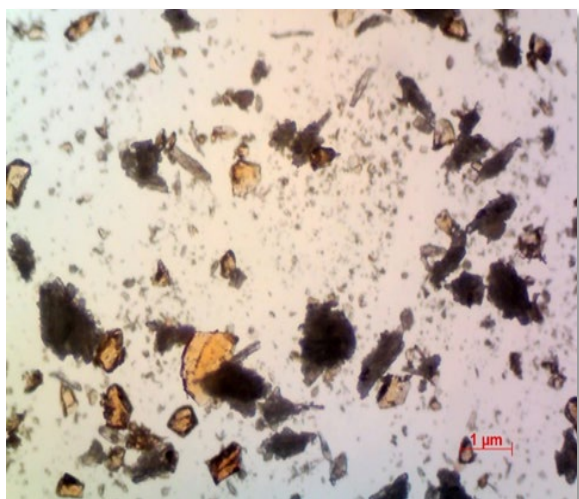
(А)



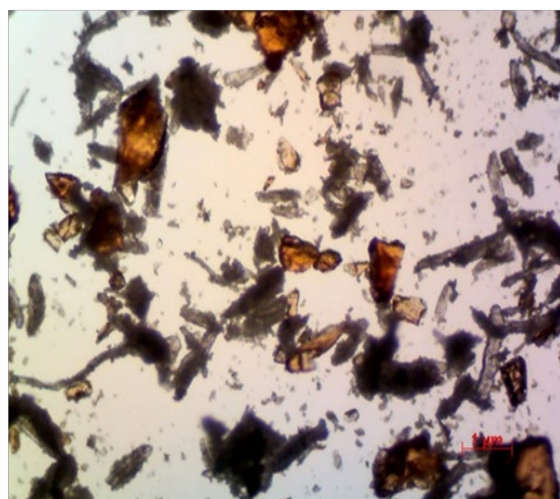
(Б)

Рис. 3.9 Суміш СЕІЛ із (А) Vivapur 112 та (Б) Vivapur 102

Результати досліджень сумішей із Prosolv HD 90 і Prosolv SMCC 50 (рис. 3.10) свідчать, що частинки наповнювачів анізодіаметричної форми, лінійні розміри яких варіюють від 0,1 до 1 мкм. Фактор форми – 0,36.



(А)



(Б)

Рис. 3.10 Суміш СЕІЛ із (А) Prosolv HD 90 та (Б) Prosolv SMCC 50

Так, за використання різних марок Vivapur 112 і Vivapur 102 і сумішей Prosolv HD 90 і Prosolv SMCC спостерігається заповнення простору між частинками екстракту й адгезія дрібних частинок наповнювачів на його поверхні, що сприятиме утворенню міцної структури маси для таблетування.

Для проведення подальших досліджень були виготовлені модельні таблетки з досліджуваними наповнювачами, після чого була вивчена стійкість таблеток до руйнування на приладі PJ-3 Tablet Four-usage Tester. Результати досліджень наведені на рис. 3.11.

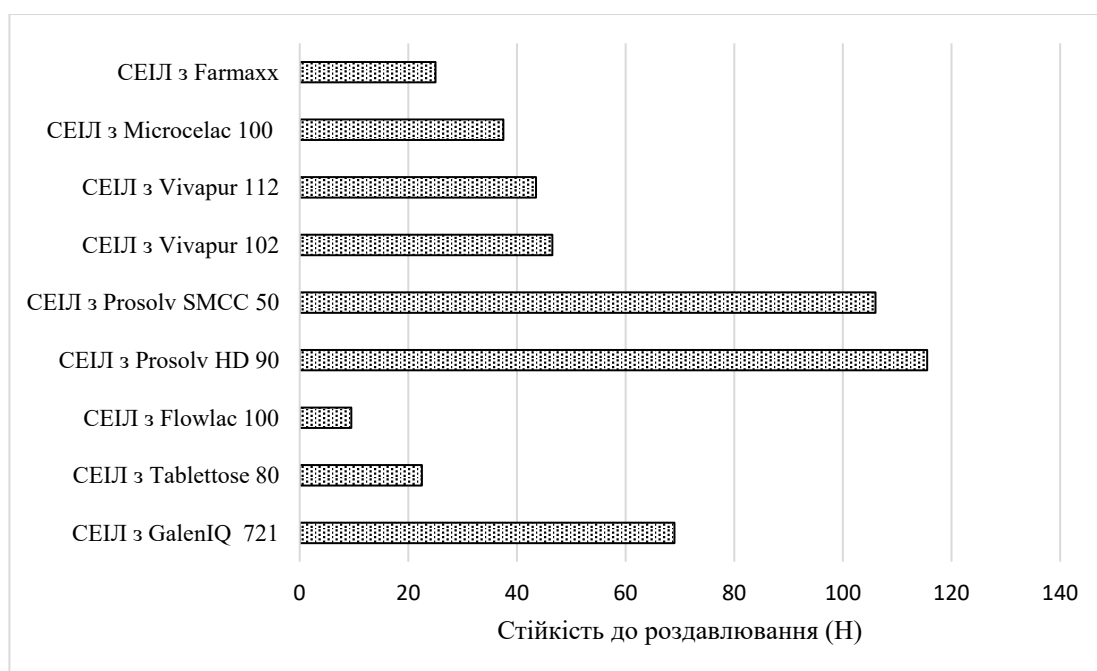


Рис. 3.11 Показники стійкості до роздавлювання модельних таблеток з різними наповнювачам

Результати досліджень показали, що вимогам ДФУ відповідали зразки з Prosolv HD 90 і Prosolv SMCC 50, що мають максимальну стійкість (більше 100 Н), зразки з GalenIQ 721 – більше 60 Н, а модельні таблетки з Vivapur 102 і Vivapur 112 – більше 40 Н, зразки з Tablettose 80, Flowlac 100, Microcelac 100, Farmaхх показали мінімальну стійкість (менше 40 Н), що не відповідає вимогам ДФУ. Тому, за результатами мікроскопічного аналізу і показниками стійкості таблеток до руйнування, для подальших досліджень

були відібрані зразки з такими наповнювачами: GalenIQ 721, Prosolv HD 90, Prosolv SMCC 50, Vivapur 102 і Vivapur 112.

Відомо, що всі рослинні субстанції є гігроскопічними речовинами, на підставі власних експериментальних досліджень нами було вивчено, як впливають наповнювачі на вологопоглинання СЕІЛ за відносної вологості 45, 75 і 100 %.

Як видно з наведених результатів (рис. 3.12), вологопоглинання сумішей з різними наповнювачами значно відрізняється від вологопоглинання чистого екстракту. Найменший приріст води має суміш із GalenIQ 721, що склало 2,27 %. З іншими наповнювачами вологопоглинання проходило майже однаково і склало близько 4 %.

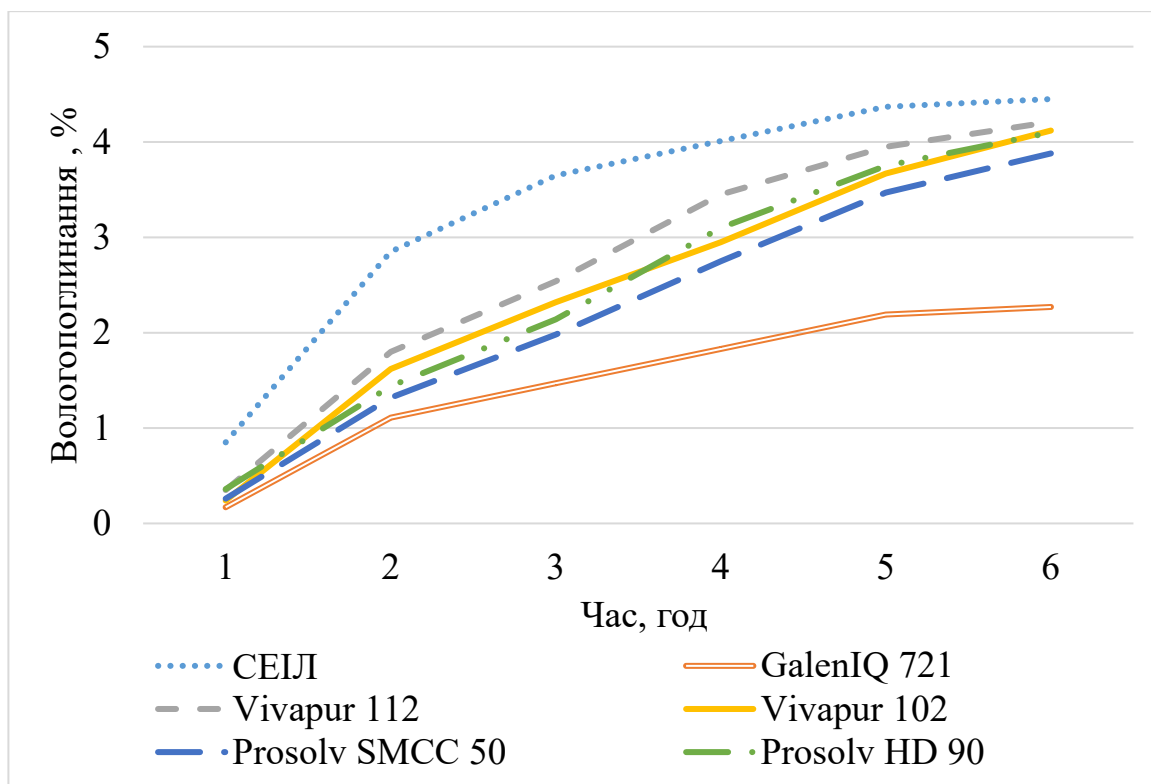


Рис. 3.12 Кінетика вологопоглинання СЕІЛ і зразків його сумішей із різними наповнювачами за відносної вологості повітря 45 %

За відносної вологості повітря до 75 % (рис. 3.13) спостерігається збільшення приросту води від 5,21 до 5,66 % у зразках із Prosolv HD 90, Prosolv SMCC 50, Vivapur 102 і Vivapur 112, у СЕІЛ до 8 %, а у суміші з GalenIQ 721 – до 4,32 %.

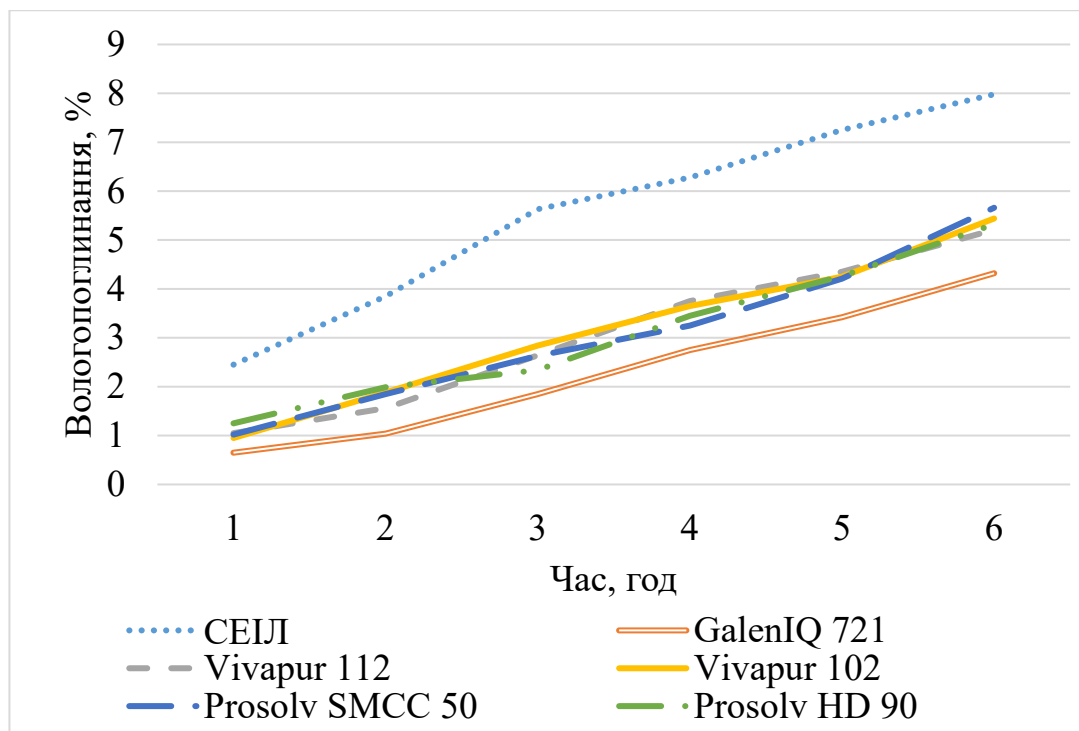


Рис. 3.13 Кінетика вологопоглинання CEIJ і зразків його сумішей різними наповнювачами при відносній вологості повітря 75 %

Тенденція до збільшення значень вологопоглинання зберігається і за відносної вологості повітря до 100 % (рис. 3.14).

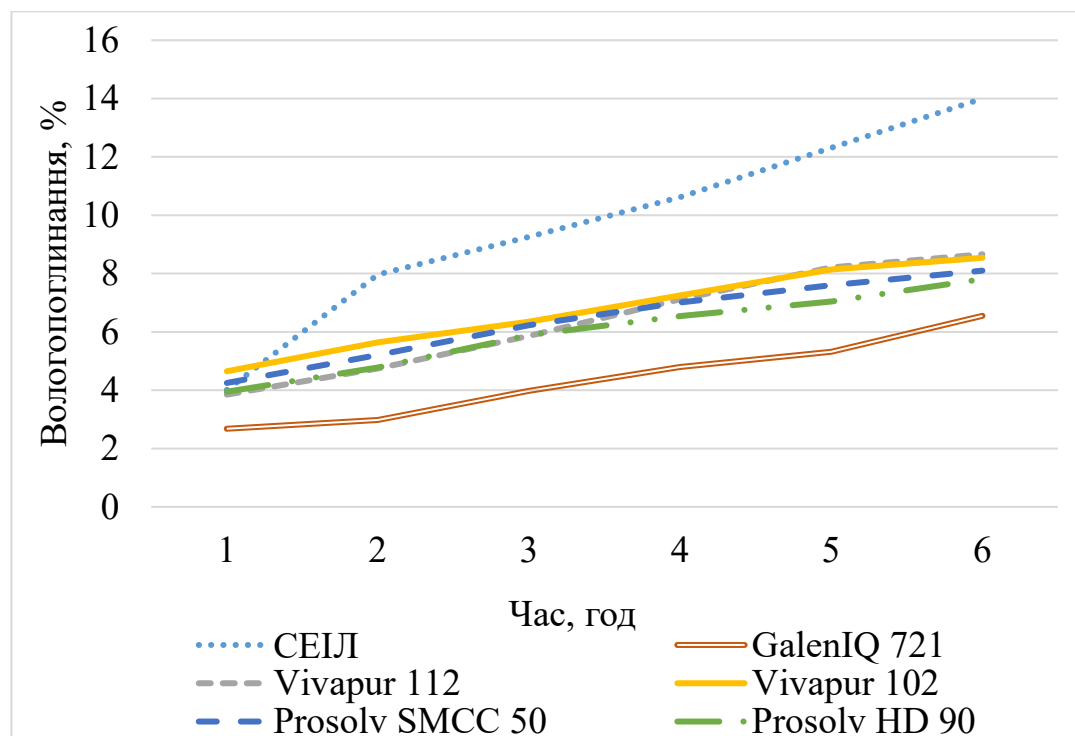


Рис. 3.14 Кінетика вологопоглинання CEIJ і зразків його сумішей з різними наповнювачами за відносної вологості повітря 100 %

Отже, результати дослідження показали, що вологопоглинання за умови додавання допоміжних речовин значно знижується порівняно з вихідною субстанцією. Найменші значення приросту вологи має суміш з GalenIQ 721.

Для остаточного вибору наповнювача були вивчені фармакотехнологічні властивості відібраних зразків із CEIL, результати яких наведені в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

**Фармакотехнологічні властивості зразків суміші CEIL
із різними наповнювачами**

Параметри	Од. виміру	№ 1 CEIL із Ga- lenIQ 721	№ 2 CEIL із Prosolv HD 90	№ 3 CEIL із Prosolv SMCC 50	№ 4 CEIL із Vivapur 102	№ 5 CEIL із Vivapur 112
Насипна густина, m/V_0	г/мл	$0,540 \pm 0,03$	$0,550 \pm 0,040$	$0,470 \pm 0,040$	$0,450 \pm 0,030$	$0,490 \pm 0,050$
Густина після усадки, m/V_{1250}	г/мл	$0,700 \pm 0,020$	$0,710 \pm 0,020$	$0,700 \pm 0,030$	$0,670 \pm 0,020$	$0,710 \pm 0,040$
Індекс Карра	%	22,86	22,53	32,85	32,83	30,98
Індекс Гауснера	—	1,30	1,29	1,48	1,48	1,45
Плинність без вібрації	с/100 г	$10,03 \pm 2,15$	∞	∞	∞	∞
Плинність з вібрацією		$6,04 \pm 1,56$	$13,13 \pm 1,48$	$38,33 \pm 1,94$	$15,80 \pm 2,05$	$16,22 \pm 1,6$
Кут природ- ного укосу	°	$33,5 \pm 0,9$	$34,0 \pm 0,7$	$36,6 \pm 1,2$	$34,5 \pm 0,9$	$35,0 \pm 0,9$
Розпадання	хв	$10,45 \pm 0,52$	>15	>15	>15	>15

Як свідчать дані, що наведені у табл. 3.6, суміші екстракту з Prosolv SMCC 50 (зразок № 3) та Vivapur 102 (зразок № 4) мають значну різницю між значеннями насипної густини до і після усадки та індекс Карра понад 38, що свідчить про їх незадовільну плинність. Зразки № 3-5 ущільнюються набагато більше, ніж суміш із GalenIQ 721 (зразок № 1) та Prosolv HD 90 (зразок № 2), що дозволяє припустити застосування більш високого тиску під час пресування. Кут природного укосу в усіх зразках має приблизно однакові значення, що вказує на значну силу зчеплення між частинками

сумішей, але, на відміну від зразків № 2-5, суміш із GalenIQ 721 (зразок № 1) здатна висипатися у різних умовах вібраційної лійки. Показники плинності становлять 9,97 та 16,55 г/с без вібрації та з вібрацією відповідно. За визначеним часом розпадання тільки зразок № 1 відповідав вимогам ДФУ і не перевищував 15 хв, це можна пояснити тим що GalenIQ 721 є водорозчинним порошком, який покращує змочуваність і водопоглинання таблеток, що сприяє поліпшенню показника розпадання наших таблеток.

Крім того, за даними наукових джерел відомо, що GalenIQ 721 володіє цукроподібним смаком з м'якою солодкістю, яка складає приблизно 50-60 % солодкості сахарози та має приємний післясмак. Ізомальт є неканцерогеною, нетоксичною, неалергенною і не подразливою речовиною. Використовується як підсолоджувальний агент у кондитерських виробках для діабетиків, оскільки було встановлено, що він володіє низьким глікемічним індексом, і після перорального прийому не спостерігається значного підвищення рівня глюкози в крові [139, 184].

Отже, за результатами проведених фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень СЕІЛ із різними сучасними наповнювачами обрано GalenIQ 721, що забезпечить оптимальні показники якості таблеткової маси.

3.5 Оптимізація складу і технологічних параметрів одержання таблеток за допомогою методу математичного планування експерименту

Попередніми дослідженнями встановлено, що сухий екстракт імбиру лікарського є гігроскопічним порошком, що свідчить про необхідність введення вологорегулятора. Крім цього, результати фармакотехнологічних досліджень показали незадовільну сипкість і пресованість екстракту, що вказує на необхідність введення лубрикантів і зв'язувальних речовин під час розробки твердої лікарської форми.

3.5.1 Вибір допоміжних речовин (якісних факторів) для отримання таблеток із СЕІЛ методом прямого пресування

Для оптимізації складу і технологічних параметрів виготовлення розроблюваних таблеток було вирішено використовувати метод математичного планування експерименту [185]. Для наших досліджень були підібрані 9 допоміжних речовин, які розділили на 3 групи: сухі зв'язувальні речовини (фактор А), вологорегулятори (фактор В) та лубриканти (фактор С). Кожен фактор розглядався на трьох рівнях (табл. 3.6). Кількість допоміжних речовин обрали на підставі даних літератури.

Таблиця 3.6

Якісні фактори та їхні рівні

Фактори	Рівні факторів
<i>A – зв'язувальні речовини</i>	a ₁ – МКЦ 112 5 % a ₂ – Polyplasdone s630 5 % a ₃ – Kollidone K30 5 %
<i>B – вологорегулятори</i>	b ₁ – Syloid 244 FP 1 % b ₂ – Neusilin UFL 2 1 % b ₃ – Aerosil 1 %
<i>C – лубриканти</i>	c ₁ – Кальцію стеарат 1 % c ₂ – Compritol 888 1 % c ₃ – Натрію стеарилфумарат 1 %

Як наповнювач використовували Galen IQ 721, обраний на підставі попередніх досліджень, який додавали до середньої маси таблетки 0,5 г [184].

Для експерименту готували таблеткову масу шляхом змішування 0,3 г СЕІЛ на одну таблетку з наповнювачем – 0,165 г та допоміжними речовинами з кожної групи (фактори А, В, С).

Для вивчення трьох факторів з однаковим числом рівнів використовували 3×3 латинський квадрат [68].

Фармакотехнологічні дослідження проводили згідно з методиками ДФУ 2.0. Для таблеткової маси оцінювали: п. 2.9.34 – насипну густину (y_1)

та густину після усадки (y_2), п. 2.9.36 – індекс Карра (y_3). Для отриманих таблеток визначали: п. 2.9.1 – розпадання (y_4), п. 2.9.8. – стійкість до роздавлення (y_5) і п. 2.9.7. – стираність (y_6).

У табл. 3.7 наведена матриця планування експерименту та результати досліджень фармакотехнологічних показників. Було реалізовано дві серії дослідів по 9 експериментів у кожній.

Таблиця 3.7

**Трифакторний експеримент на основі 3×3 латинського квадрата
та результати досліджень фармакотехнологічних показників**

№	1	2	3	4	5	6	7	8	9
A	a_1	a_1	a_1	a_2	a_2	a_2	a_3	a_3	a_3
B	b_1	b_2	b_3	b_1	b_2	b_3	b_1	b_2	b_3
C	c_1	c_2	c_3	c_2	c_3	c_1	c_3	c_1	c_2
y'_1	0,391	0,473	0,562	0,60	0,562	0,529	0,529	0,60	0,562
y''_1	0,401	0,502	0,532	0,591	0,514	0,540	0,530	0,61	0,570
y'_2	0,818	0,60	0,750	0,750	0,750	0,692	0,750	0,750	0,692
y''_2	0,820	0,630	0,727	0,749	0,704	0,701	0,743	0,752	0,701
y'_3	52,2	21,16	25,06	20	25,06	23,55	29,47	20	18,79
y''_3	51,09	20,32	26,82	21,09	26,99	22,97	28,67	18,88	18,69
y'_4	671	523	470	558	541	611	507	502	584
y''_4	628	532	467	581	560	622	477	489	608
y'_5	67	116	43	128	138	45	84	65	112
y''_5	69	117	45	136	144	46	85	63	113
y'_6	0,4	0,47	1,6	0,79	0,52	0,81	0,61	0,73	0,5
y''_6	0,41	0,45	1,4	0,69	0,49	0,82	0,6	0,71	0,51

Примітка: y'_1, y''_1 – насипна густина (г/мл); y'_2, y''_2 – густина після усадки (г/мл); y'_3, y''_3 – індекс Карра; y'_4, y''_4 – розпадання (с); y'_5, y''_5 – стійкість до роздавлення (Н); y'_6, y''_6 – стираність таблеток (%).

Отримані результати піддавали дисперсійному аналізу. Вплив фактора на кожний показник визначали за допомогою критерію Фішера. На підставі отриманих даних для значущих чинників здійснювали оцінку впливу їх рівнів за допомогою множинного критерію Дункана та для наочності такого порівняння будували гістограми.

Результати дисперсійного аналізу показали, що фактор А (зв'язувальні речовини) найбільш значущий вплив чинить на такі показники, як насипна густина, індекс Карра та стійкість до роздавлювання. Вивчення рівнів зв'язувальних речовин дозволило їх ранжувати за ступенем впливу на відгуки. Найбільшу густину до усадки ($a_3 = a_2 > a_1$) та найменший індекс Карра ($a_3 < a_2 < a_1$) забезпечує Kollidone K30 5 %, найвища стійкість до роздавлювання спостерігається в присутності Polyplasdone s630 5 % ($a_2 > a_3 > a_1$) (рис. 3.15).



Рис. 3.15 Порівняльна оцінка впливу рівнів фактора А при вивченні густини до усадки, індексу Карра і стійкості до роздавлювання таблеток

Отже, Kollidone K30 чинить найбільший вплив на густину після усадки до максимуму й індексу Карра до мінімуму порівняно з іншими зв'язувальними речовинами: Kollidone K30 > Polyplasdone s630 > МКЦ 112.

Вивчаючи фактор В (вологорегулятори), виявили, що найбільш значущий вплив він чинить на такі показники, як густина після усадки, індекс Карра, стійкість до роздавлення та стираність таблеток. За ступенем впливу на відгуки вони розташовуються таким чином: густина після усадки – $b_2 = b_3 < b_1$, індекс Карра – $b_2 = b_3 < b_1$, стійкість до роздавлення – $b_2 > b_1 > b_3$ та стираність – $b_2 = b_1 < b_3$ (рис. 3.16).

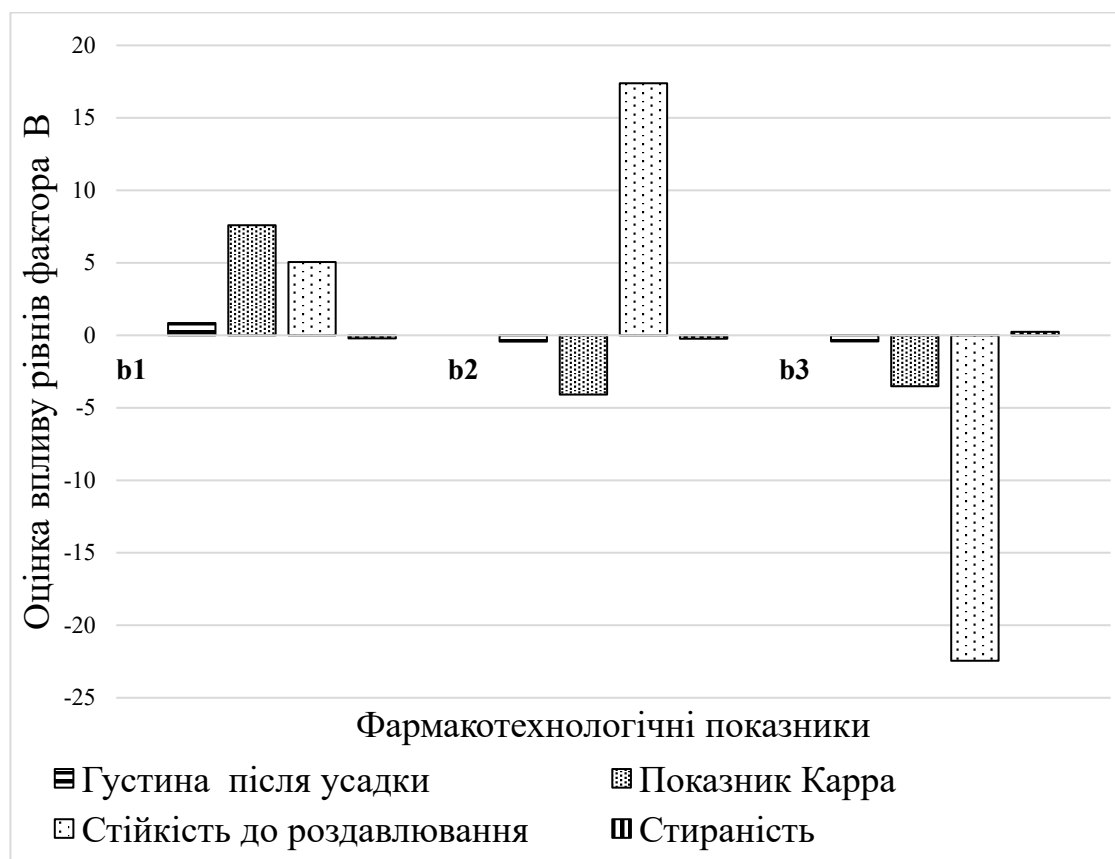


Рис. 3.16 Порівняльна оцінка впливу рівнів фактора В при вивченні густини після усадки, індексу Карра, стійкості до роздавлення та стираності таблеток

Отже, використання Neusilin UFL 2 як вологорегулятора має найбільший вплив на густину порошку після усадки до максимуму, індекс Карра –

до мінімуму, стійкість до роздавлювання – до максимуму та стираність – до мінімуму в порівнянні з іншими вологорегуляторами: Neusilin UFL 2 > Aerosil > Syloid 244 FP.

Проведені дослідження показали, що фактор С (лубриканти) суттєво впливає на всі фармакотехнологічні параметри, крім густини до усадки. За ступенем впливу на відгуки вони розташовуються таким чином: густина після усадки – $c_1 = c_2 = c_3$, індекс Карра – $c_2 < c_3 < c_1$, розпадання – $c_3 < c_2 = c_1$, стійкість до роздавлювання – $c_2 > c_3 > c_1$ та стираність – $c_1 = c_2 < c_3$ (рис. 3.17).



Рис. 3.17 Порівняльна оцінка впливу рівнів фактора С при вивченні густини після усадки, індексу Карра, розпадання та стираності

Використання кальцію стеарату як лубриканту має найбільший вплив на густина порошку після усадки, розпадання та стираність до мінімуму порівняно з іншими лубрикантами: кальцію стеарат < Compritol < натрію стеарилфумарат.

Отже, на основі дисперсійного аналізу були обрані оптимальні допоміжні речовини у складі таблеток з екстрактом імбиру: з групи зв'язувальних речовин – Kollidone K30, як вологорегулятор – Neusilin UFL 2, як лубрикант – кальцію стеарат [5, 167].

3.5.2 Визначення кількісного складу допоміжних речовин для отримання таблеток із СЕІЛ методом прямого пресування

Для визначення оптимальної кількості допоміжних речовин Kollidon K 30 та Neusilin UFL 2 використовували різні математичні підходи: математичне планування експерименту, регресійний аналіз і теорію векторної оптимізації [61, 150].

Лубрикант кальцію стеарат (на основі літературних даних) було прийнято використовувати в кількості 1 % від середньої маси таблеток [167].

Для встановлення складу таблеток застосовували математичне планування експерименту і регресійний аналіз як потужні інструменти експериментально-статичного дослідження та оптимізації. Планування експерименту для факторів, установлених на двох рівнях (-1; +1), передбачає їх вплив на залежність, яка змінюється лінійно. Коли фактори оцінюються тільки на нижньому і верхньому рівнях, неможливо перевірити, чи є нелінійна компонента у співвідношенні між факторами і залежною змінною. Нами передбачається, що співвідношення між факторами і залежною змінною, швидше за все, нелінійне. Тому були проведені додаткові дослідження, де фактори встановлювалися в середніх точках (-1; 0; +1) для тестування лінійних і квадратичних ефектів, а також взаємодія факторів. Такий підхід відомий за використання некомпозиційних планів, запропонованих Боксом і Бенкіним [83, 135].

Нами було використано повний двофакторний експеримент з додаванням досліджень на основному рівні для кожного фактора, такий підхід дозволяє оптимізувати досліджувані показники з метою визначення їх екстремумів [61, 121].

У результаті планування експерименту за планом першого порядку 2^2 за наявності двох факторів на двох рівнях було встановлено, що лінійна модель не реалізована для цього випадку. Нами був застосований більш ефективний варіант планування – симетричний некомпозиційний план другого порядку Бокса-Бенкена (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Фактори та їхні рівні при дослідженні складу таблеток

Фактори	Інтервал варіювання	Рівні факторів		
		нижній «-»	основний «0»	верхній «+»
X_1 – Kollidon K30, %	1,5	2	3,5	5
X_2 – Neusilin UFL 2, %	0,5	1	1,5	2

Примітка. Середню масу таблетки коригували наповнювачем – Galen IQ 721, який був обраний на підставі попередніх досліджень [184].

Було реалізовано дві дублювальні серії дослідів по 7 експериментів у кожній. У всіх серіях змішували екстракт імбиру, наповнювач та лубрикант з різними кількостями зв'язувальної речовини (X_1) та вологорегулятора (X_2). Таблеткову масу перемішували та досліджували її фармакотехнологічні властивості: насипну густину (y_1), густину після усадки (y_2) та індекс Карра (y_3). Таблетки пресували в лабораторному однопуансонному таблетковому пресі (модель НТМ-01Е, Маріупольський завод технологічного обладнання, Україна) з використанням плоских циліндричних пуансонів діаметром 11 мм та силою пресування 100 МПа.

Для отриманих таблеток визначали розпадання (y_4), стійкість до роздавлення (y_5) і стираність (y_6).

Таблиця 3.9

**Склади таблеток, які були досліджені відповідно
до дизайну Box-Behnken**

Склад	Маса, мг/таб.						
	1	2	3	4	5	6	7
Сухий екстракт імбиру	300	300	300	300	300	300	300
Kollidon K30	25	25	10	10	17,5	17,5	17,5
Neusilin UFL 2	10	5	10	5	10	5	7,5
Galen IQ 721	160	165	175	180	167,5	172,5	170
Стеарат кальцію	5	5	5	5	5	5	5
Маса таблетки (мг)	500	500	500	500	500	500	500

Таблиця 3.10

**Матриця планування експерименту та результати дослідження
модельних сумішей і таблеток**

№	1	2	3	4	5	6	7
x_1	+	+	–	–	0	0	0
x_2	+	–	+	–	+	–	0
y'_1	0,561	0,580	0,548	0,581	0,591	0,605	0,625
y''_1	0,604	0,599	0,568	0,586	0,606	0,581	0,606
y'_2	0,714	0,714	0,714	0,740	0,769	0,769	0,769
y''_2	0,769	0,740	0,740	0,751	0,8	0,740	0,769
y'_3	21,30	18,73	23,23	21,40	23,10	21,30	18,75
y''_3	21,37	18,93	23,18	21,93	24,14	21,14	21,19
y'_4	486	450	434	420	484	460	475
y''_4	533	483	449	418	464	415	438
y'_5	40,5	80,0	59,7	51,0	77,0	91,0	118,5
y''_5	37,5	70,5	60,5	51,5	81,0	96,0	119,0
y'_6	0,860	0,640	0,836	0,930	0,758	0,621	0,528
y''_6	0,886	0,620	0,730	0,914	0,714	0,683	0,528

Примітка. y'_1, y''_1 – густина до усадки (г/мл); y'_2, y''_2 – густина після усадки (г/мл); y'_3, y''_3 – індекс Карра; y'_4, y''_4 – розпадання (с); y'_5, y''_5 – стійкість до роздавлювання (Н); y'_6, y''_6 – стираність (%).

Проведений регресійний аналіз дозволив компактно подати інформацію, отриману на основі експериментальних даних. Отримані емпіричні рівняння дозволили визначити вплив змінних (x_1 , x_2) на кожен фармакотехнологічний показник за допустимої похибки не більше 3 % за допомогою прикладного математичного пакета Mathcad (Версія 15).

Похибка апроксимації (Δ), що визначає відхилення від її максимально допустимого значення, обчислювалася за відомою формулою:

$$\Delta = \frac{y_{exp} - y_{theor}}{y_{exp}} \cdot 100 \%, \quad 3.2$$

Були проаналізовані максимальні й мінімальні значення показників усередині досліджуваних інтервалів змінних, а також установлені ділянки змінних, в яких показники, що визначаються, не виходять за межі, встановлені дослідником.

У результаті математичної обробки експериментальних даних були отримані емпіричні рівняння другого порядку, що визначають взаємозв'язок та ступінь впливу кількості допоміжних речовин на технологічні параметри модельних таблеткових сумішей і таблеток імбиру лікарського (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Рівняння регресії для фармакотехнологічних показників

Показники	Рівняння регресії
1	2
y_1 – насипна густина	$Y_1(x_1, x_2) = 0.345 + 0.02x_1 + 0.318x_2 + 0.013x_1x_2 - 4.389x_1^2 - 0.129x_2^2$
y_2 – густина після усадки	$Y_2(x_1, x_2) = 0.634 + 0.089x_1 - 0.036x_2 + 0.11x_1x_2 - 0.015x_1^2 + 2 \times 10^{-3} x_2^2$
y_3 – індекс Карра	$Y_3(x_1, x_2) = 37.026 + 2.346x_1 - 28.553x_2 + 0.32 x_1x_2 - 0.516 x_1^2 + 9.86 x_2^2$

1	2
у ₄ – розпадання	$Y_4(x_1, x_2) = 386.514 - 0.722x_1 + 16.083x_2$ $+ 6.833 x_1 x_2 - 1.389 x_1^2 - 2 x_2^2$
у ₅ – стійкість до роздавлення	$Y_5(x_1, x_2) = -395.941 + 115.889 x_1 + 428.687x_2$ $- 15.042 x_1 x_2 - 13.264 x_1^2 - 130 x_2^2$
у ₆ – стираність	$Y_6(x_1, x_2) = 3.298 + -0.574 x_1 - 2.347x_2$ $+ 0.13 x_1 x_2 + 0.05 x_1^2 + 0.658 x_2^2$

Аналіз рівняння регресії для насипної густини показав, що максимальне її значення 0,618 г/мл відповідає вмісту Kollidon K 30 у кількості 4,1 % та Neusilin UFL 2 у кількості 1,4 % (рис. 3.18 А).

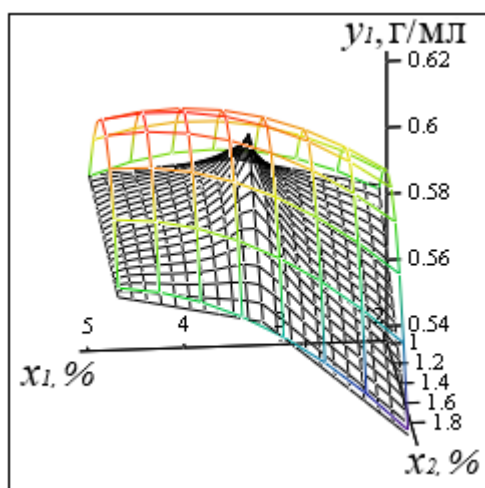
Рівняння регресії визначає максимальну густину після усадки 0,775 г/мл за вмісту Kollidon K 30 3,7 % та Neusilin UFL 2 – 2 % (рис. 3.18 Б).

Аналіз рівняння для індексу Карра показав допустиму плинність при вмісті в таблетковій масі Kollidon K 30 та Neusilin UFL 2 за всіх значень досліджуваного інтервалу для x_1 і x_2 (рис. 3.18 В). Мінімальне значення цього показника 20,8 забезпечує 5 і 1,8 % допоміжних речовин відповідно.

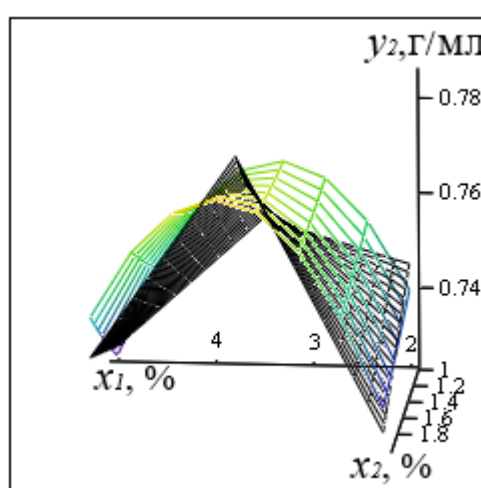
Рівняння регресії, що описують вплив часу на розпадання, показують, що час, який відповідає вимогам ДФУ, досягається з усіма рівнями змінних. Мінімальне значення цього параметра – 419 секунд, відповідає складу: 2 % Kollidon K 30 та 1 % Neusilin UFL 2 (рис. 3.18 Г).

Аналіз рівняння регресії для стійкості до роздавлення таблеток показав, що за вмісту Kollidon K 30 у складі таблеток у кількості 3,5 % та Neusilin UFL 2 у кількості 1 %, стійкість до роздавлення максимальна – 93,2 Н (рис. 3.18 Д).

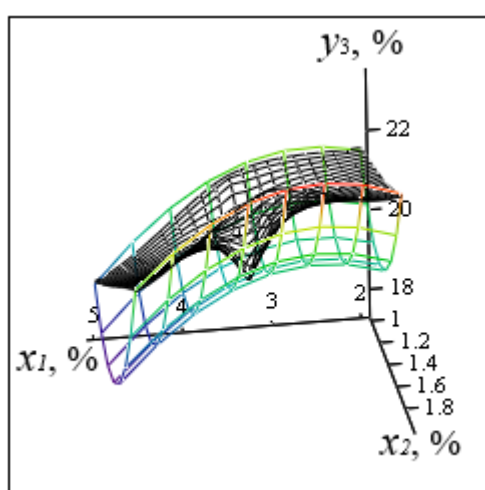
Рівняння регресії для стираності визначає найменшу втрату в масі таблеток за вмісту x_1 і x_2 на рівні 3,6 та 1 % відповідно, яка складає 0,645 % (рис. 3.18 Е).



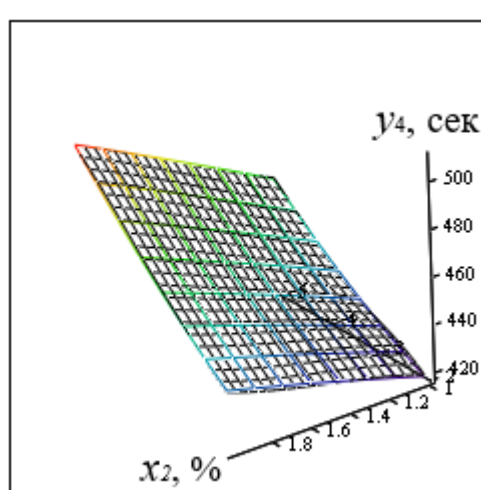
(А)



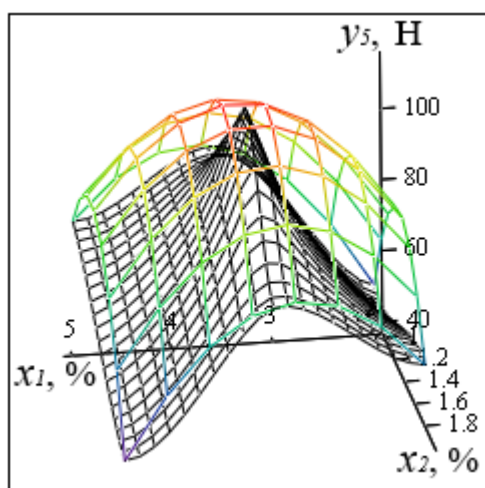
(Б)



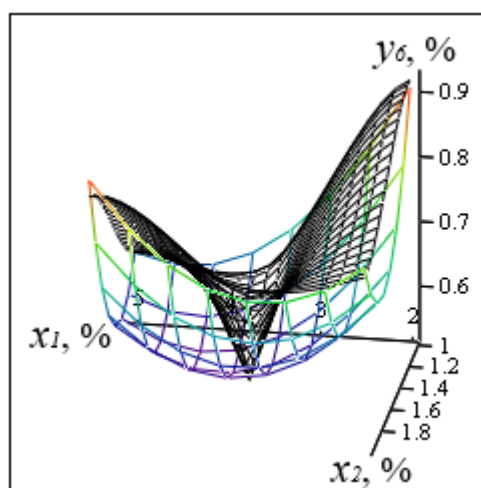
(В)



(Г)



(Д)



(Е)

Рис. 3.18 Порівняння експериментальної і теоретичної залежності за рівняннями регресії: (А) $y_1 = f(x_1, x_2)$; (Б) $y_2 = f(x_1, x_2)$; (В) $y_3 = f(x_1, x_2)$; (Г) $y_4 = f(x_1, x_2)$; (Д) $y_5 = f(x_1, x_2)$; (Е) $y_6 = f(x_1, x_2)$

Для визначення вмісту допоміжних речовин, які рівною мірою забезпечували всі фармакотехнологічні показники в їх оптимальних значеннях, була використана методика, заснована на теорії багатовекторної оптимізації. Згідно з цією методикою з отриманої ділянки допустимих рішень (рис. 3.19) для всіх показників обираються ті значення x_1 і x_2 , які рівною мірою задовольняють одночасно всі показники з урахуванням обмежень, що вводяться дослідником. У нашому випадку були визначені такі умови:

допустимий інтервал вмісту Kollidon K 30 та Neusilin UFL 2 відповідно: $0,02 \leq x_1 \leq 0,05$; $0,01 \leq x_2 \leq 0,02$;

допустимі інтервали фармакотехнологічних показників:

насипна густина – $0,55 \leq y_1, (x_1, x_2) \leq 0,62$;

густина після усадки – $0,7 \leq y_2 (x_1, x_2) \leq 0,78$;

Індекс Карра – $20 \leq y_3 (x_1, x_2) \leq 23$;

розпадання – $418 \leq y_4 (x_1, x_2) \leq 530$;

стійкість до роздавлювання – $41 \leq y_5 (x_1, x_2) \leq 93,33$;

стираність – $0,65 \leq y_6 (x_1, x_2) \leq 1$.

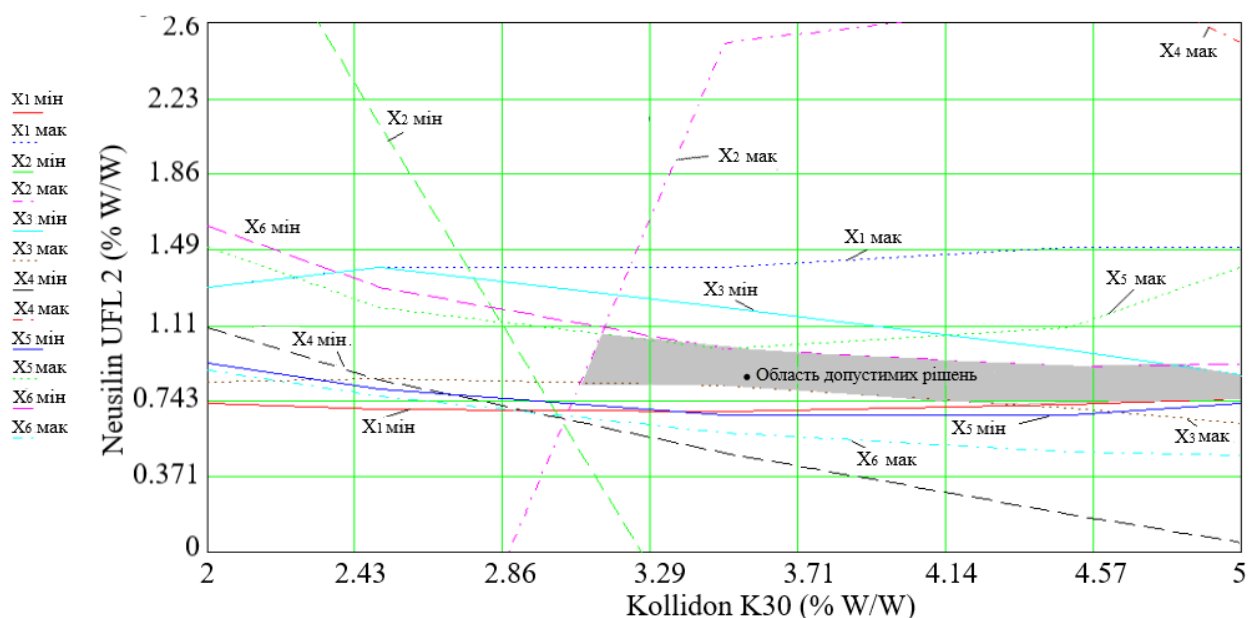


Рис. 3.19 Ділянка допустимих рішень

Згідно з використовуваною методикою пошуку оптимальних параметрів сума квадратів відхилення кожного показника від його максимального,

мінімального або заданого значення, з урахуванням уведених обмежень, має бути мінімальною. Виходячи з цієї умови формували функцію для пошуку оптимальних параметрів і знаходили її мінімум за допомогою методу найменших квадратів. Оптимальні показники якості таблеток із СЕІЛ отримані за $x_1 = 3,5 \%$, а $x_2 = 1 \%$ [131].

Отримані таблетки із СЕІЛ із зазначеним складом мають фармакотехнологічні показники, що відповідають вимогам ДФУ та рівномірно наближені до заданих умов: насипна густина – 0,595 мг/мл, густина після усадки – 0,765 мг/мл, індекс Карра – 21, розпадання – 439 с, стійкість до роздавлювання – 93,3 Н і стираність – 0,65 %.

Отже, на підставі комплексу фармакологічних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних досліджень, методу математичного планування і регресійного аналізу, обґрунтовано оптимальний склад таблеток із СЕІЛ під умовною назвою «Імбітаб» [104, 105]:

Склад	Кількість	
	мг/таблетка	%
Сухий екстракт імбиру лікарського	300	60
Galen IQ 721	172,5	34,5
Kollidon K30	17,5	3,5
Neusilin UFL 2	5	1
Стеарат кальцію	5	1
Маса таблетки (мг)	500	100

3.6. Розробка технології виробництва таблеток із СЕІЛ

Технологічному процесу виробництва таблеток у промислових умовах передуює санітарна обробка, яка включає очищення повітря, підготовку технологічних приміщень, обладнання та персоналу до роботи, що наводиться у Досьє виробничої ділянки кожного фармацевтичного підприємства.

У виробництві препарату використовують АФІ та допоміжні речовини, а також матеріали для первинної упаковки та друковану продукцію, які попередньо проходять вхідний контроль на відповідність показникам якості згідно з НД [72, 75].

Схема технологічного процесу отримання таблеток із СЕІЛ (рис. 3.20) включає такі стадії:

Стадія 1. Підготовка сировини

На вагах, відповідно до виробничої рецептури, відважують компоненти лікарської форми: сухий екстракт імбиру лікарського, Galen IQ 721, Kolidon K 30, Neusilin UFL 2 та кальцію стеарат, просівають їх на віброситі з розміром отворів ($0,5 \pm 0,05$ мм). На збірники наклеюють етикетку із зазначенням назви сировини, серії, дати, прізвища та підпису апаратника.

Стадія 2. Приготування таблеткової маси

Просіяні і зважені речовини зі стадії 1 завантажують у змішувач. Перемішують протягом 15 ± 5 хв зі швидкістю 20-30 об/хв до отримання однорідної маси. Після закінчення перемішування відбирають пробу для контролю якості змішування.

Стадія 3. Таблетування та знепилення

Процес таблетування здійснюється на ротаційному таблетковому пресі з використанням матриць діаметром 11 мм. Починають після перевірки справності таблет-преса. Таблеткова маса зі збірника за допомогою вакууму засипається у бункер, з якого подається на таблетування. Знепилення таблеток здійснюють за допомогою знепилювача на таблет-пресі. Контролюється тиск пресування та якість проміжного продукту (нерозфасовані таблетки). Кондиційні таблетки поміщають у збірник і транспортують на стадію 4. Відбирають пробу нерозфасованих таблеток для передачі в лабораторію відділу контролю якості. Контроль проміжного продукту проводять за показниками: опис, геометричні параметри, однорідність маси одиниці дозування, якісне та кількісне визначення. Після отримання позитивного результату передають на стадію 4.

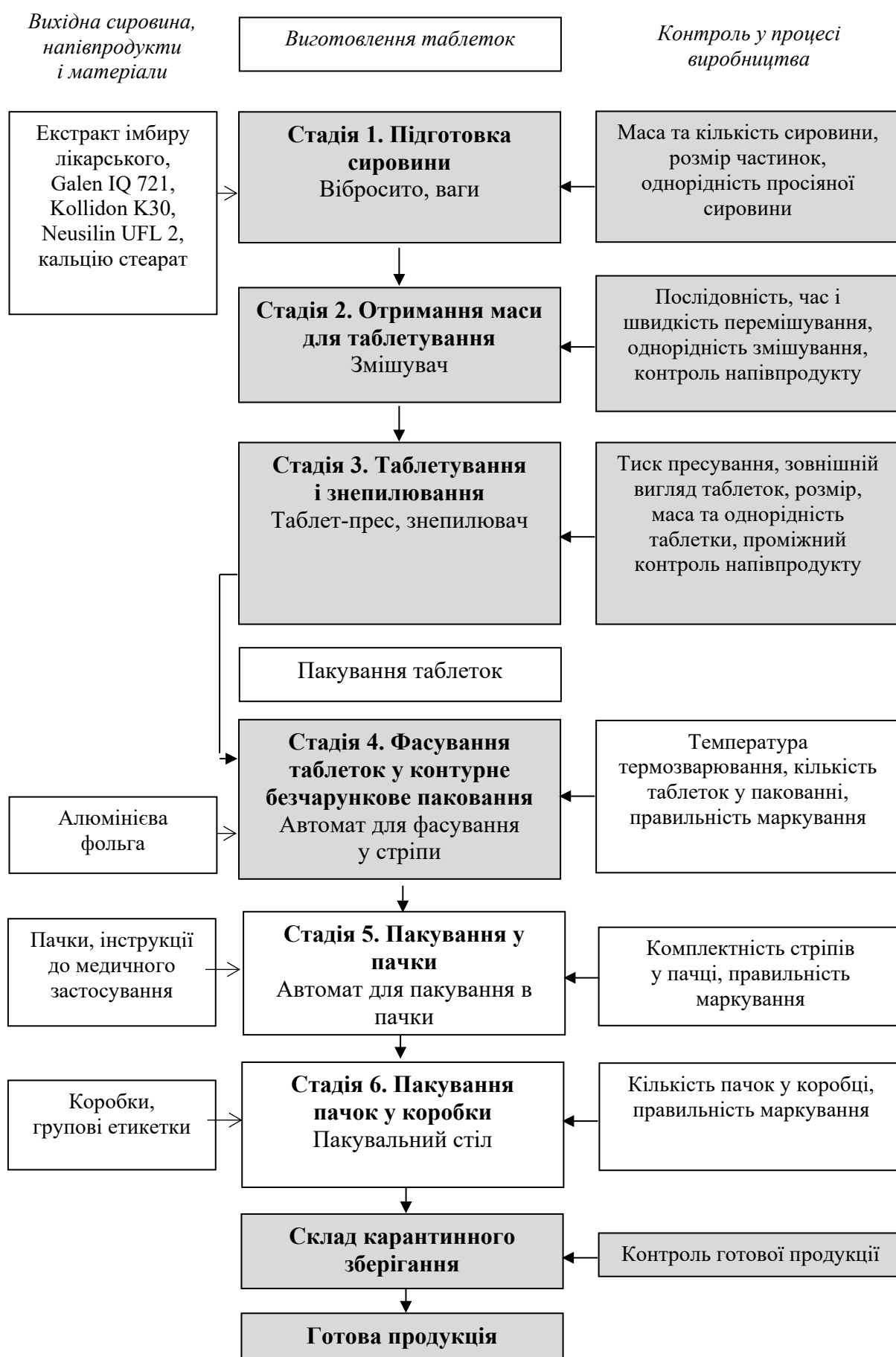


Рис. 3.20 Схема технологічного процесу виробництва таблеток

Стадія 4. Фасування таблеток у блістери

Готові таблетки фасують по 10 шт. у блістери з алюмінієвої фольги. Кондиційні таблетки завантажують вручну в бункер фасувального автомата. Пакувальний матеріал подається двома стрічками з бабіни. Із бункера таблетки надходять на нижню стрічку та накриваються верхньою стрічкою пакувального матеріалу. Гарячі валики притискають смуги навколо просторів, де поміщені таблетки, з'єднуючи їх шляхом термозварювання. Ротори-відрізки за допомогою ножів відрізають готову наповнену упаковку по 10 таблеток. Контролюється температура нагріву притискних валиків автомата. На вузлі маркування фасувального автомата встановлюються необхідні номер серії і термін придатності. Контролюється комплектність та правильність маркування блістерів. Готові стріпи в збірнику транспортують на Стадію 5 «Упаковка блістерів у пачки».

Стадія 5. Упаковка блістерів у пачки

Упаковка блістерів у пачки виконується на автоматі для фасування блістерів у пачки. На вузлі маркування автомата для фасування встановлюються необхідні номер серії і термін придатності.

У процесі упаковки блістерів контролюються правильність нанесення серії і терміну придатності на пачці, кількість блістерів у пачці. У пачку вкладають по 3 блістери № 10 разом з інструкцією до медичного застосування. Запаковані пачки передають на Стадію 6.

Стадія 6. Упаковка пачок у коробки

Упаковують вручну на пакувальному столі в картонні коробки. Коробка проклеюється клейкою стрічкою, під яку підкладається групова етикетка. На пачці та етикетці гуртової тари вказують: назву препарату українською та латинською мовами, вміст діючої речовини в мг, кількість таблеток в упаковці, «Застосовувати за призначенням лікаря», умови зберігання, «Берегти в недоступному для дітей місці», номер реєстраційного посвідчення, номер серії, термін придатності, штриховий код. Додатково на пачки наносять умови відпуску та застереження «Не використовувати після закінчення

терміну придатності». На етикетці гуртової тари додатково вказують кількість упаковок.

Контроль якості готової продукції

Від серії готової продукції, що склалася з одного технологічного завантаження, відбирають середню пробу для аналізу в лабораторії відділу контролю якості фармацевтичного підприємства відповідно до специфікації. До отримання позитивних результатів готову продукцію здають на карантинне зберігання в сухому, захищеному від світла місці за температури не вище 25 °С. Після отримання позитивних результатів на відповідність таблеток вимогам специфікації готову продукцію передають на склад готової продукції разом із сертифікатом відділу контролю якості. Серія формується з одного технологічного завантаження. Пачки поміщають у коробки, обв'язують шпагатом, оформлюють індивідуальну етикетку, а на кінці шпагату наклеюють групову етикетку.

Для упровадження розробленої лабораторної технології таблеток у промислове виробництво визначені критичні параметри процесу, що дозволять отримати готову продукцію відповідної якості за вимогами НД. Критичні параметри виробничого процесу наведені в табл. 3.12.

Таблиця 3.12

Критичні параметри виробничого процесу отримання таблеток

Назва операції	Контрольований параметр	Значення
1	2	3
Підготовка сировини	№ сита (розмір отворів)	(0,5 ± 0,05) мм
	Якість просіву	Відсутність механічних включень, дисперсність
	Маса	кг
Отримання маси для таблетування	Швидкість перемішування	(20-30) об/хв
	Час перемішування	(15 ± 5) хв
	Однорідність маси	Однорідна маса
	Об'єм одержаної маси	Згідно з виробничою рецептурою

1	2	3
Таблетування і знепилювання	Тиск пресування	100 Н
	Розмір таблетки (діаметр, висота)	Діаметр (11,0) мм, висота (0,4) мм
	Середня маса таблеток	Від 485 до 515 мг
	Зовнішній вигляд таблеток	Таблетки круглої форми з рівною поверхнею та рисою для розділення, без оболонки, світло- коричневого кольору, з вкрапленнями, зі специфічним запахом, обумовленим наявністю екстракту імбиру
	Контроль проміжної продукції (таблеток нерозфасованих)	Відповідно до СПЦ «Проміжні/ нерозфасовані/ розфасовані продукти виробництва препарату з екстрактом імбиру лікарського»
Фасування таблеток у контурне безчарункове пакування	Температура термозва- рювання	175–250 °С
	Кількість таблеток в упаковці	10 шт. у стріп-пакуванні
	Правильність марку- вання і штампа	Чіткість та правильність друку відповідно до розділу «Маркування» у МКЯ
Пакування стріпів у пачки	Комплектність стріпів у пачці	3 шт. у пачці
	Правильність марку- вання	Чіткість та правильність друку, відповідно до розділу «Маркування» у МКЯ
Пакування пачок у коробки	Кількість пачок у коробці	96 шт. відповідно до розділу «Упаковка» у МКЯ
Готова продукція	Контроль готової продукції	Відповідно до МКЯ

Висновки до розділу 3

1. Проведено порівняльний маркетинговий аналіз цукрознижувальних препаратів на ринках Йорданії та України. Установлено, що лідируючі позиції на обох ринках займають монопрепарати синтетичного походження. Крім того, показано, що переважна більшість пероральних цукрознижувальних препаратів на ринку Йорданії вітчизняного виробництва (близько 56,32 %), а на ринку України – імпортного (близько 76,11 %).

2. Установлено, що на фармацевтичному ринку Йорданії відсутні препарати на основі рослинної сировини для лікування ЦД, а на ринку України вони представлені в обмеженій кількості у вигляді вітчизняної лікарської сировини та зборів, що підтверджує доцільність розробки нових лікарських препаратів на основі рослинної сировини у вигляді твердих лікарських форм, як в Україні, так і в Йорданії.

3. За даними скринінгового дослідження встановлена умовно-терапевтична доза сухого екстракту імбиру лікарського 80 мг/кг, що виявляє виражену гіпоглікемічну дію. На основі отриманих результатів розраховано вміст сухого екстракту імбиру в одній таблетці 300 мг.

4. Вивчено фізико-хімічні властивості субстанції СЕІЛ, а саме:

- проведено мікроскопічне дослідження порошку екстракту, в результаті чого встановлено, що порошок має полідисперсну кристалічну систему анізодіаметричного типу;
- досліджено вологопоглинання сухого екстракту, що виявило високий ступінь його гігроскопічності;
- проведено термогравіметричний аналіз, який підтвердив термостабільність субстанції;
- вивчено якісний та кількісний вміст макро- і мікроелементів та виявлено в значних кількостях мінеральні речовини: К, Na, Mg, Ca і Zn, що може заповнити їх дефіцит, пов'язаний із перебігом ЦД 2 типу.

5. Досліджено фармакотехнологічні властивості субстанції, що дозволило прогнозувати включення різних груп допоміжних речовин до отримання маси для таблетування, а саме наповнювача, вологорегулятора, лубриканта та зв'язувальної речовини.

6. На основі вивчення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей сумішей із СЕІЛ із сучасними наповнювачами (GalenIQ 721, Flowlac 100, Tablettose 80, Farmaxx, Microcelac 100, Vivapur 112 and 102, Prosolv HD 90, Prosolv SMCC 50) було обрано GalenIQ 721, оскільки він приводить до поліпшення показників плинності, розпадання, здатності до усадки, що свідчить про доцільність його уведення до складу твердої лікарської форми.

7. Проведено оптимізацію складу і технологічних параметрів виготовлення 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.

8. За допомогою методики, заснованої на теорії багатовекторної оптимізації, встановлено оптимальний склад таблеток з СЕІЛ з необхідними фармакотехнологічними показниками, що відповідають вимогам ДФУ: Kollidon K 30 – 3,5 %, а Neusilin UFL 2 – 1 %.

9. Розроблено оптимальний склад таблеток під умовною назвою «Імбітаб» для лікування ЦД 2 типу та описано технологічний процес їх отримання у промислових умовах.

Результати експериментальних досліджень розділу наведено в таких публікаціях:

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.
2. 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.
3. 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.
4. Ruban O., Alkhalaf Malek, Gerbina N. Selection of a filler for tablets manufactured with direct compression method containing dry ginger extract. *EUREKA: Health Sciences*. 2019. Vol. 3. P. 26-34.
5. 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.
6. Алхалаф Малек Валид Ахмад, Рубан Е. А., Гербина Н. А. Маркетинговый анализ фитопрепаратов для лечения сахарного диабета II типа на фармацевтическом рынке Украины. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали III Міжнар. наук.–практ. інтернет конф., Харків, 14-15 листоп. 2017 р. Харків : НФаУ, 2017. С. 219.
7. 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.

8. Рубан Е. А., Алхалаф Малек Валид Ахмад, Гербина Н. А. Целесообразность использования изомальтов при разработке таблеток сахароснижающего действия. *Перспективы развития биологии, медицины и фармации* : материалы VI Междунар. науч. конф. молодых ученых и студентов, г. Шымкент, 7-8 дек. 2018 г. С. 11.

9. 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* : материалы XIII науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с междунар. участием, посвящ. «Году развития туризма и народных ремесел», г. Душанбе, 27 апр. 2018 г. Душанбе, 2018. Т. 2. С. 8.

10. 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. участю, присвяч. 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, Харків, 19-20 верес. 2019 р. Харків : НФаУ. 2019. Т 1. С. 22-223.

11. 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.

12. 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. № a 201910025 ; заявл. 27.09.2019 ; опубл. 25.05.2020, Бюл. № 10.

РОЗДІЛ 4

СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ІМБИРУ ЛІКАРСЬКОГО

4.1 Розробка методик контролю якості СЕІЛ і таблеток на його основі

Для здійснення контролю якості таблеток на основі сухого екстракту імбиру лікарського розроблені методики якісного та кількісного визначення суми фенольних сполук у перерахунку на 6-гінгерол у СЕІЛ і таблетках на його основі. Крім того, розроблена методика кількісного визначення вивільнення поліфенольних сполук та підібрані умови тесту «Розчинення» [75]. Розробку методик контролю якості здійснювали на кафедрі фармацевтичної хімії НФаУ під керівництвом канд. фарм. наук В. О. Грудько.

Ідентифікація СЕІЛ і таблеток на його основі

Біологічна активність препаратів на рослинній основі пов'язана з великою кількістю природних речовин, багато з яких можуть бути невідомими, а їх концентрації можуть коливатися у широких межах залежно від використовуваної рослинної сировини і параметрів технологічного процесу отримання АФІ.

Контроль їх якості передбачає певні підходи, які є специфічними для сумарних рослинних субстанцій та препаратів на їх основі. Метод тонкошарової хроматографії (ТШХ) є одним з найбільш селективних і поширених методів ідентифікації діючих речовин у сумарних рослинних препаратах. Тому для ідентифікації біологічно активних речовин у складі таблеток із СЕІЛ було запропоновано використовувати метод ТШХ [8].

Із метою проведення дослідження із застосуванням тонкошарової хроматографії приготували досліджувані розчини екстракту імбиру, таблеток на його основі та розчин порівняння.

Досліджуваний розчин: приблизно 0,1 г сухого екстракту імбиру (виробник «Медагропром», м. Дніпро) поміщали в мірну колбу ємністю 50 мл та додавали 30 мл 40 % етанолу. Розчиняли, нагріваючи на водяній бані і перемішуючи, охолоджували та доводили до позначки тим самим розчинником і ретельно перемішували.

Досліджуваний розчин таблеток із СЕІЛ: приблизно 0,1655 г маси подрібненої таблетки поміщали у мірну колбу ємністю 50 мл, додавали 30 мл 40 % етанолу та розчиняли, нагріваючи на водяній бані. Після охолодження доводили розчин до позначки, перемішували та відстоювали. Для подальших досліджень використовували надосадову рідину.

Розчин порівняння: 100 мг стандартного зразка 6-гінгеролу 98 % min by HPLC (виробник «Aktin chemicals, Inc», Китай) поміщали у мірну колбу ємністю 50 мл, після чого доводили розчин до позначки 96 % етанолом, постійно перемішуючи. Далі 1 мл вихідного розчину гінгеролу поміщали в мірну колбу об'ємом 25 мл, доводили до позначки 40 % етанолом та перемішували.

Підготовка пластини: на лінію старту хроматографічної пластини, вкритої шаром силікагелю (виробництва фірми «Sorbfil»), наносили лініями по 10 мм розчини: стандартного зразка 6-гінгеролу – 10 мкл, досліджуваного розчину сухого екстракту імбиру – 50 мкл, досліджуваного розчину таблеток з екстрактом імбиру – 50 мкл. Пластинки висушували на повітрі і поміщали у хроматографічну камеру, попередньо насичену рухомою фазою н-бутанол – вода – льодяна оцтова кислота (90 : 9 : 20). Після проходження фронту розчинників 15 см пластину виймали з камери та висушували під потоком теплого повітря до видалення запаху розчинників. Далі хроматографічну пластину обприскували розчином 2,5 мл сірчаної кислоти Р та 25 мг ваніліну Р у 50 мл 96 % етанолу. Після витримання на повітрі до випаровування спирту пластинку нагрівали в сушильній шафі за 105 °С протягом 5 хвилин і переглядали у видимому світлі.

На хроматограмі (рис. 4.1) стандартного розчину 6-гінгеролу спостерігали одну зону брудно-фіолетового кольору з $R_F = 0,77$. На хроматограмах

досліджуваних розчинів екстракту і таблеток імбиру спостерігали три зони: верхня зона за розташуванням та забарвленням відповідає плямі на хроматографічній пластині стандартного розчину 6-гінгеролу, нижче спостерігали зони сіро-зеленого кольору ($R_F = 0,64$) та плями вишневого кольору на лінії старту.

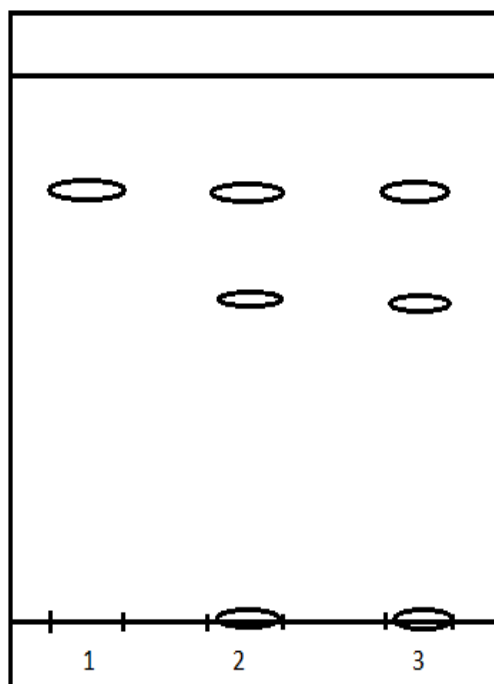


Рис. 4.1 Схема ТШХ хроматограми, отриманої при ідентифікації таблеток із сухим екстрактом імбиру лікарського: 1 – стандартний розчин гінгеролу; 2 – розчин екстракту імбиру лікарського; 3 – розчин таблеток імбиру

Розроблені методики хроматографічного визначення 6-гінгеролу можуть бути використані для розробки методик контролю якості як на сухий екстракт імбиру, так і на таблетки на його основі [129].

Кількісне визначення суми фенольних сполук у перерахунку на 6-гінгерол у СЕІЛ і таблетках на його основі

На стадії фармацевтичної розробки лікарського препарату та на всіх етапах його життєвого циклу необхідний контроль кількісного вмісту діючих речовин. Мають бути розроблені специфікації на готовий препарат і методи контролю якості та проведена валідація аналітичних методик, що

застосовуються для контролю якості лікарського препарату під час виробництва і вивчення стабільності протягом часу.

Для кількісного визначення діючих речовин у рослинних екстрактах найчастіше використовують не специфічні фізико-хімічні методи аналізу, що дозволяють визначити всю суму споріднених речовин та умовно перерахувати їх на будь-яку стандартну маркерну сполуку з цієї групи. Отримані результати носять умовний характер, але дозволяють регламентувати вміст групи біологічно активних речовин і таким чином стандартизувати екстракт [26].

Одним з найбільше поширених фізико-хімічних методів якісного та кількісного аналізу лікарських речовин є адсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій та видимій ділянках спектра. До переваг спектральних методів аналізу можна віднести об'єктивність, високу чутливість і точність вимірювань, селективність. Також спектральні методи характеризуються швидкістю проведення аналізу та можливістю їх автоматизації й комп'ютеризації, що значно спрощує процес аналізу.

Для проведення кількісного визначення суми фенольних сполук у перерахунку на 6-гінгерол у СЕІЛ і в таблетках на його основі було необхідно вивчити спектральні характеристики стандартного розчину та підібрати розчинник, який дозволить максимально ефективного екстрагувати зі складу сухого екстракту фармакологічно активні фенольні сполуки та відокремити їх від баластних речовин.

Стандартний розчин: 100 мг 6-гінгеролу 98 % min by HPLC (виробник «Aktin chemicals, Inc», Китай) кількісно переносили в мірну колбу об'ємом 50 мл та доводили до позначки 96 % етанолом, перемішуючи. Для приготування досліджуваного розчину стандартного зразка 6-гінгеролу використовували 1 мл вихідного розчину 6-гінгеролу та поміщали у мірну колбу об'ємом 25 мл. Доводили до позначки 40 % етанолом і перемішували.

Адсорбційний спектр розчину стандартного зразка 6-гінгеролу (рис. 4.2) складається з однієї інтенсивної стабільної смуги в ділянці, характерній для фенольних сполук. Максимум знаходиться при 281 нм. Цей максимум

можна використовувати для подальшого кількісного визначення гінгеролу в складі екстракту.



Рис. 4.2 Абсорбційний спектр розчину стандартного зразка 6-гінгеролу

Традиційно для виділення біологічно активних речовин рослинного походження використовують розчини етилового спирту різної концентрації. Брали близько 0,05 г (точна наважка) екстракту, поміщали в мірну колбу об'ємом 25 мл, додавали по 15 мл етанолу різної концентрації від 35 до 95 % (табл. 4.1) і, перемішуючи, нагрівали на водяній бані 5-10 хв. Після охолодження отримані розчини доводили до позначки тим самим розчинником, відстоювали до повного осідання не розчинених частинок. Досліджені розчини у 40, 50 і 60 % етиловому спирті розводили у 5 разів через те, що оптична густина перевищувала оптимальне значення для вимірювання приладом.

Результати оптимальної концентрації етилового спирту, яка необхідна для подальших досліджень екстракту імбиру лікарського, наведені в табл. 4.1 та на рис. 4.3.

**Визначення розчинності суми поліфенольних сполук
у розчинах етанолу різної концентрації**

Концентрація етанолу, %	35	40	45	50	55	60	65
Маса наважки, г	0,0503	0,0505	0,0501	0,0503	0,0506	0,0502	0,0504
Оптична густина, А за λ 281 нм	0,549	0,699	0,665	0,590	0,566	0,476	0,386
Концентрація етанолу, %	70	75	80	85	90	95	
Маса наважки, г	0,0501	0,0502	0,0505	0,0502	0,0503	0,0501	
Оптична густина, А за λ 281 нм	0,385	0,375	0,363	0,343	0,317	0,278	

Спектрофотометричний аналіз знімали на спектрофотометрі Evolution 60-S у кюветах із товщиною шару 10 мм у діапазоні 220-400 нм. Як контрольний використовували розчин етилового спирту відповідної концентрації. Отримані данні наведені на рис. 4.3. В усіх абсорбційних спектрах досліджуваних розчинів спостерігалась одна широка смуга поглинання, яка відповідала смузі поглинання суми фенольних сполук. Інтенсивність поглинання у максимумі збільшується поступово зі зменшенням концентрації етанолу, використаного для розчинення. Слід зазначити, що поглинання в мінімумі при 263 нм також поступово збільшується. На спектрі розчину в 35 % етанолі адсорбційний максимум вже відсутній. Спостерігається поступове падіння оптичної густини і похиле плато в ділянці 268-281 нм. Це свідчить про те, що зі зменшенням концентрації спирту в розчин переходять не тільки фенольні сполуки, а й деякі інші екстрактивні речовини зі складу сухого екстракту коренів імбиру лікарського.

Аналіз отриманих даних свідчить, що оптимальним розчинником для кількісного визначення методом спектрофотометрії СЕІЛ і таблеток на його основі буде етанол 40 % концентрації.

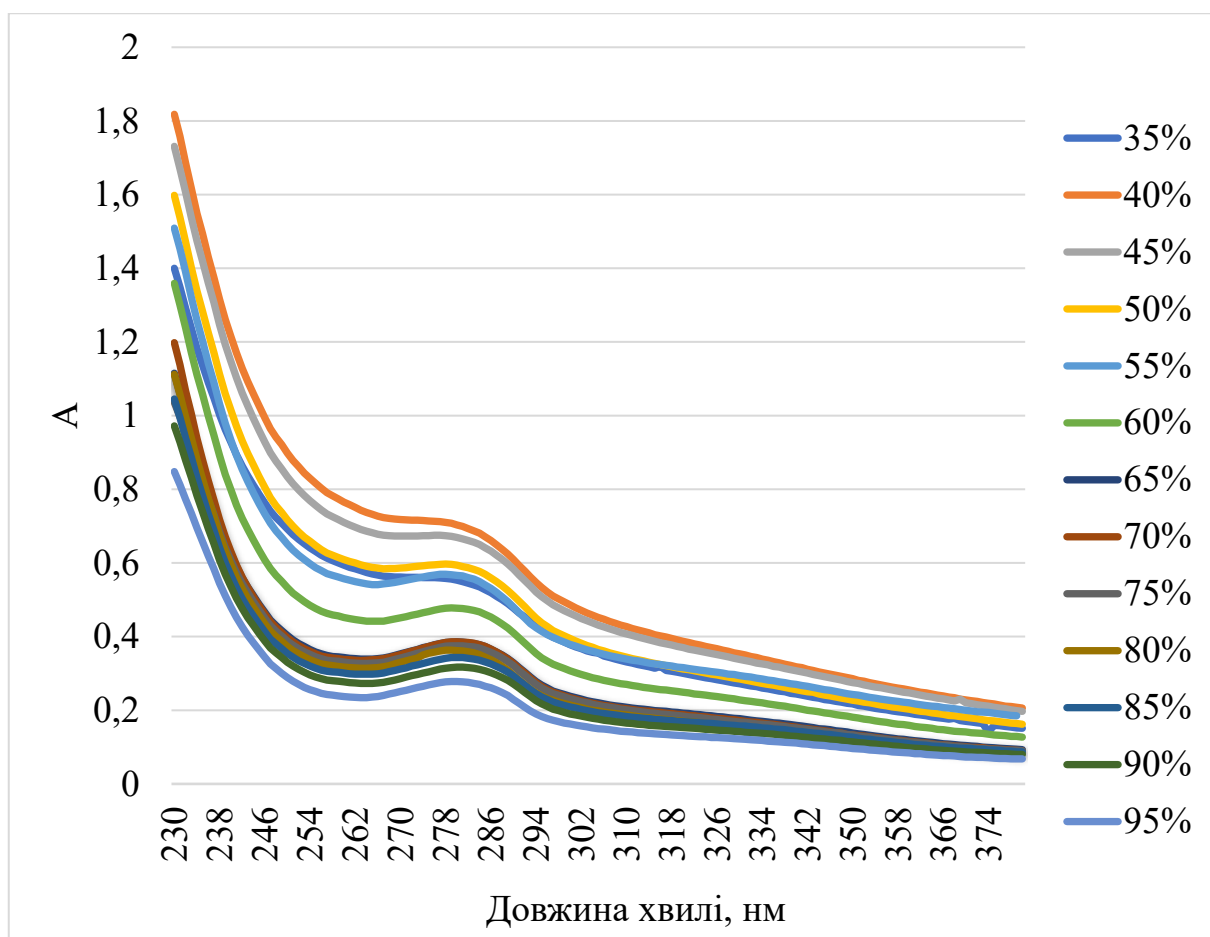


Рис. 4.3 Адсорбційні спектри розчинів сухого екстракту імбиру лікарського в розчинах етилового спирту різної концентрації

За результатами проведених досліджень пропонується використовувати метод адсорбційної спектрофотометрії для кількісного визначення суми фенольних сполук у перерахунку на 6-гінгерол у СЕІЛ [5].

Головною умовою використання спектрофотометричного методу для кількісного визначення є підпорядкування поглинання світла розчинами закону Бугера-Ламберта-Бера:

$$c = \frac{1}{\chi^b} \cdot A, \quad (4.1)$$

де A – оптична щільність розчину 6-гінгеролу;

c – концентрація розчину;

b – товщина шару; в сантиметрах;

χ – показник поглинання розчину, концентрація якого дорівнює 1.

Для цього підготували серію стандартних розчинів та визначали їх оптичну щільність за довжини хвилі 281 нм. За отриманими даними будували градуїований графік залежності оптичної щільності від концентрації розчину і розраховували питомий показник поглинання розчину 6-гінгеролу. Результати проведених досліджень наведені в табл. 4.2 і на рис. 4.4.

Таблиця 4.2

Результати, отримані під час перевірки підпорядкування розчинів 6-гінгеролу закону Бугера-Ламберта-Бера

№ п/п	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
C%	0,0008	0,0016	0,0024	0,0032	0,004	0,0048	0,0056	0,0064	0,0072	0,008	0,0088	0,0096
A	0,083	0,159	0,241	0,319	0,399	0,482	0,561	0,641	0,72	0,803	0,887	0,964
$A_{1cm}^{1\%}$	103,75	99,375	100,416	99,687	99,75	100,416	100,178	100,156	100	100,375	100,795	100,416

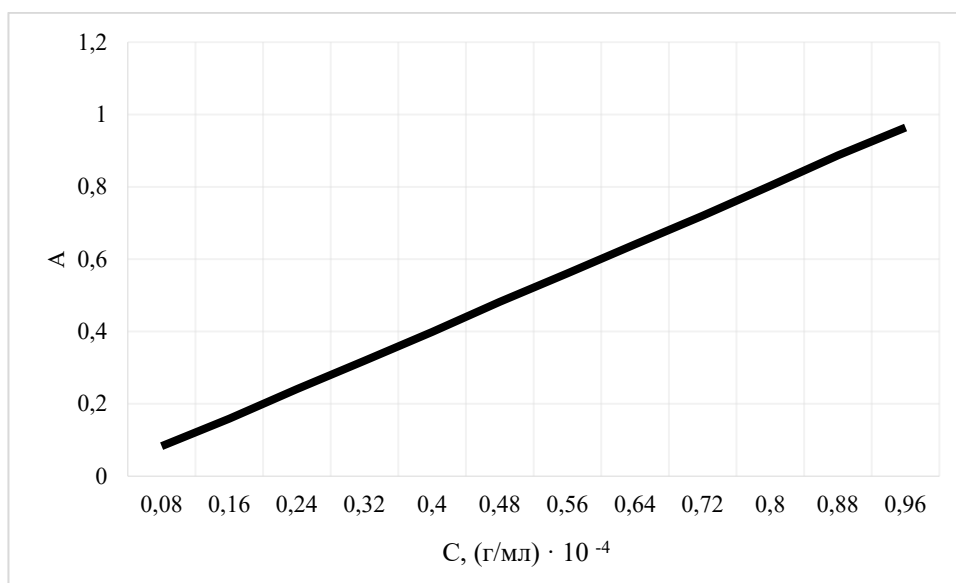


Рис. 4.4 Градуїований графік залежності оптичної густини розчинів 6-гінгеролу від концентрації

Як свідчать дані табл. 4.2 та рис. 4.4, оптична густина розчинів 6-гінгеролу носить лінійний характер, а отже, підпорядковується закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 0,008 до 0,0096 %. Питомий показник поглинання в цих межах становить $100,44 \pm 1,11$ [84].

Кількісне визначення суми фенольних сполук у перерахунку на 6-гінгерол у СЕІЛ

Для проведення кількісного визначення суми фенольних сполук у перерахунку на 6-гінгерол у СЕІЛ було підготовлено досліджуваний розчин екстракту імбиру та розчин порівняння.

Досліджуваний розчин: близько 0,1 г сухого екстракту імбиру (точна наважка) поміщали в мірну колбу ємністю 50 мл, додавали 30 мл 40 % етанолу, нагрівали з перемішуванням на водяній бані до майже повного розчинення, охолоджували, доводили до позначки тим самим розчинником, перемішували і фільтрували крізь паперовий фільтр «Синя стрічка». Перші 5 мл отриманого фільтрату відкидали. Наступні 5 мл фільтрату вихідного розчину екстракту поміщали в мірну колбу ємністю 25 мл, доводили до позначки спиртом етиловим 40 % і ретельно перемішували.

Розчин порівняння: 100 мг стандартного зразка 6-гінгеролу поміщали у мірну колбу ємністю 50 мл, доводили розчин до позначки 96 % етанолом і перемішували. Далі 1 мл вихідного розчину гінгеролу поміщали у мірну колбу об'ємом 50 мл, доводили до позначки 40 % етанолом та перемішували.

Оптичну густину отриманих розчинів вимірювали на спектрофотометрі «Evolution 60 S» за довжини хвилі 281 нм у кюветах з товщиною шару 10 мм. Як контрольний розчин використовували 40 % етанол.

Вміст фенольних сполук (у грамах) в 1 г екстракту в перерахунку на 6-гінгерол обчислювали за формулою:

$$X_{\frac{г}{г}} = \frac{A \cdot V_1 \cdot V_3 \cdot m_{ст} \cdot V_{2ст}}{A_{ст} \cdot m_{н} \cdot V_2 \cdot V_{1ст} \cdot V_{3ст}}, \quad (4.2)$$

де $A_{ст}$ – оптична густина стандартного розчину;

A – оптична густина досліджуваного розчину;

V_1 – об'єм першої мірної колби для приготування досліджуваного розчину;

$V_{1\text{ст}}$ – об'єм першої мірної колби для приготування стандартного розчину;

V_2 – об'єм аліквоти для приготування досліджуваного розчину;

$V_{2\text{ст}}$ – об'єм аліквоти для приготування стандартного розчину;

V_3 – об'єм другого розведення досліджуваного розчину;

$V_{3\text{ст}}$ – об'єм другого розведення стандартного розчину;

$m_{\text{н}}$ – маса наважки порошку розтертих таблеток;

$m_{\text{ст}}$ – маса наважки стандартного зразка 6-гінгеролу.

Під час спектрофотометричного аналізу (рис. 4.5) спостерігається одна смуга поглинання в ароматичній ділянці з максимумом при 281 нм у спектрі розчину екстракту імбиру, що свідчить про можливість спектрофотометричного визначення суми фенольних сполук у перерахунку на 6-гінгерол у складі сухого екстракту імбиру. Установлено, що вміст суми фенольних сполук у СЕІЛ складає $(0,115 \pm 0,0019)$ г/г.

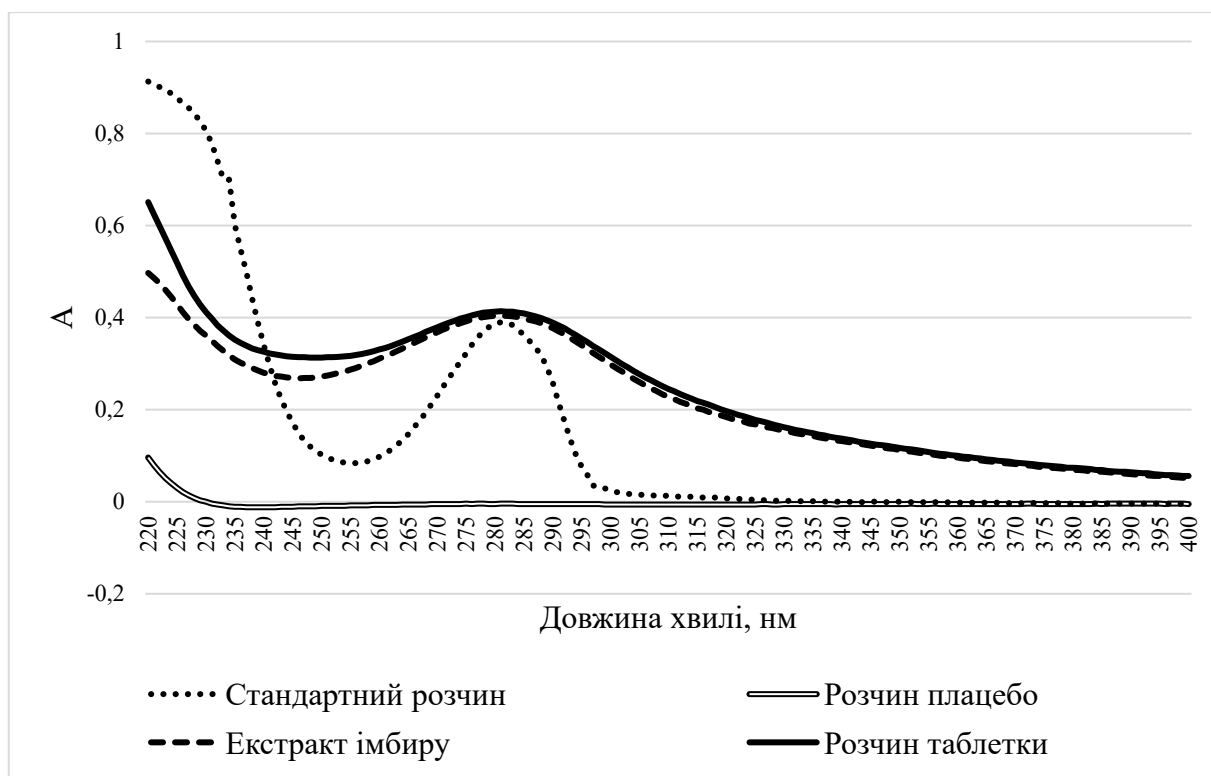


Рис. 4.5 Абсорбційні спектри розчинів 6-гінгеролу, сухого екстракту, таблеткової маси та плацебо у 40 % етанолі

Методика кількісного визначення суми фенольних сполук у перерахунку на 6-гінгерол методом адсорбційної спектрофотометрії в таблетках із СЕІЛ

Для проведення кількісного визначення суми фенольних сполук у перерахунку на 6-гінгерол у таблетках готували досліджуваний розчин таблеток, розчин плацебо та розчин порівняння.

Досліджуваний розчин та розчин плацебо: близько 0,15 г порошку подрібнених таблеток або 0,06 г порошкової суміші допоміжних речовин (точна наважка) поміщали в мірну колбу об'ємом 50 мл та додавали 30 мл 40 % етанолу. Після нагрівання на водяній бані з перемішуванням та наступним охолодженням доводили до позначки тим же розчинником. Розчини, що отримували, фільтрували крізь паперовий фільтр «Синя стрічка» з видаленням перших 5 мл фільтратів. По 5 мл фільтратів розчинів поміщали в колби об'ємом 25 мл та доводили до позначки етанолом 40 %, перемішуючи.

Розчин порівняння: 100 мг стандартного зразку 6-гінгеролу поміщали у мірну колбу ємністю 50 мл, доводили розчин до позначки 96 % етанолом та перемішували. Далі 1 мл вихідного розчину гінгеролу поміщали у мірну колбу об'ємом 50 мл, доводили до позначки 40 % етанолом та перемішували.

Для отриманих розчинів на спектрофотометрі Evolution 60-S знімали адсорбційні спектри у діапазоні 220-400 нм або визначали оптичну густину за довжини хвилі 281 нм у кюветках з товщиною стінки 10 мм. Як контрольний розчин використовували 40 % етанол.

Як видно з даних рис. 4.5, в абсорбційних спектрах аналізованих розчинів на ділянці від 220 до 400 нм максимумами поглинання стандартного розчину 6-гінгеролу і досліджуваний розчин таблеток із сухим екстрактом імбиру лікарського повністю співпадають. Вони містять одну смугу поглинання на ділянці, де зазвичай поглинають ароматичні сполуки, з максимумом за 281 нм. Смуга поглинання розчину таблеткової маси є значно ширшою, що свідчить про наявність суми фенольних сполук близької будови.

Співпадання максимумів свідчить про можливість їх сумарного кількісного визначення з умовним перерахунком на 6-гінгерол. Розчин плацебо не поглинає ультрафіолетового випромінювання в зазначеній ділянці і тому не може впливати на результати спектрофотометричного кількісного визначення суми біологічно активних сполук.

За результатами визначення оптичної густини досліджуваних розчинів та розчину порівняння, вміст фенольних сполук в одній таблетці (у грамах) у перерахунку на 6-гінгерол обчислювали за формулою:

$$X_{Г/Т} = \frac{A \cdot V_1 \cdot V_3 \cdot m_{ст} \cdot V_{2ст} \cdot m_T}{A_{ст} \cdot m_H \cdot V_2 \cdot V_{1ст} \cdot V_{3ст}}, \quad (4.3)$$

де $A_{ст}$ – оптична густина стандартного розчину;

A – оптична густина досліджуваного розчину;

V_1 – об'єм першої мірної колби для приготування досліджуваного розчину;

$V_{1ст}$ – об'єм першої мірної колби для приготування стандартного розчину;

V_2 – об'єм аліквоти для приготування досліджуваного розчину;

$V_{2ст}$ – об'єм аліквоти для приготування стандартного розчину;

V_3 – об'єм другого розведення досліджуваного розчину;

$V_{3ст}$ – об'єм другого розведення стандартного розчину;

m_H – маса наважки порошку розтертих таблеток;

$m_{ст}$ – маса наважки стандартного зразка 6-гінгеролу;

m_T – середня маса таблетки.

Отримані результати наведені у табл. 4.3.

Отримані дані піддавали статистичній обробці, їх наведено в табл. 4.4.

Під час кількісного визначення вмісту суми фенольних сполук у перерахунку на 6-гінгерол в експериментальній серії таблеток встановлено що кількість активної речовини складає $(0,03556 \pm 0,0088)$ г/таб. Відносна невизначеність середнього визначення склала 1,007 % [144].

Таблиця 4.3

**Результати кількісного визначення експериментальних
зразків таблеток із СЕІЛ**

№	Маса наважки, г	Оптична густина, А	Вміст суми фенольних сполук у перерахунку на 6-гінгерол, г/таб.
1	0,1449	0,417	0,03556
2	0,1462	0,430	0,03637
3	0,1508	0,421	0,03448
4	0,1496	0,427	0,03524
5	0,1519	0,451	0,03669
6	0,1511	0,429	0,03502

Примітка: $A_{cm} = 0,398$; $m_T = 0,4914$ г.

Таблиця 4.4

Метрологічні характеристики результату аналізу

Знайдено суми фенольних сполук, г/г	$\bar{X}_{сер.}$, г	S^2	S	P, %	t(p,f)	$\Delta X_{сер.}$	$\varepsilon_{сер.}$, %
0,03556	0,03556	$6,98 \times 10^{-7}$	0,000836	95	2,57	0,000877	1,007
0,03637							
0,03448							
0,03524							
0,03669							
0,03502							

Примітка: S^2 – дисперсія; S – стандартне відхилення (окремого визначення); P – надійність; t(P,f) – критерій Ст'юдента; $\Delta X_{сер.}$ – довірчий інтервал середнього визначення; $\bar{\varepsilon}$, % – відносна невизначеність середнього визначення, %.

4.2 Підбір умов тесту «Розчинення» та розробка методики кількісного визначення вивільнення з таблеток

Вивчення показника «Розчинення» у контролі якості таблеток є важливим завданням, оскільки ефективність твердих лікарських форм залежить від розчинності лікарських речовин у рідинах шлунково-кишкового тракту і проникнення їх в системну циркуляцію. Тому величина швидкості переходу певної діючої речовини з таблеток у розчин є одним з принципових показників якості.

Дослідження проводили на базі Державної науково-дослідної лабораторії контролю якості лікарських субстанцій НФаУ. Вивчено спектральні характеристики стандартного зразка 6-гінгеролу (6-gingerol 98 % min by HPLC, виробник Aktin chemicals, Inc, Китай), який є переважальною речовиною серед біологічно активних фенольних сполук імбиру лікарського. Показано, що у його розчині 0,1 М HCl, який використовували як розчинник при визначенні розчинності таблеток, на ділянці від 220 до 400 нм міститься одна смуга поглинання з максимумом при 281 нм, яка може бути використана як аналітична смуга вбирання для кількісного визначення методом абсорбційної спектрофотометрії.

Концентрацію отриманих для діалізу розчинів (г/мл) обчислювали, використовуючи дані оптичних густин стандартних розчинів:

$$\frac{A}{A_{\text{ст}}} = \frac{C}{C_{\text{ст}}}, \quad (4.4)$$

де A – оптична густина досліджуваного розчину;

$C_{\text{ст}}$ – концентрація стандартного розчину, г/мл;

$A_{\text{ст}}$ – оптична густина стандартного розчину.

Розраховуючи загальну кількість речовини, що перейшла у розчин, враховували її кількість, яка містилась у відібраних раніше пробах:

$$X_n = C_n \cdot V_n + \frac{X_{n-1}}{V_p} \cdot V_a \quad (4.5)$$

де X_n – загальна кількість речовини, яка перейшла у розчин за n годин дослід;
 сліду;

C_n – концентрація речовини в діалізаті через n годин дослід (г/мл) %;

V_p – загальний об'єм розчину в діалізаційній камері (500 мл) %;

X_{n-1} – загальна кількість речовини, яка перейшла в розчин за $n-1$ година дослід;
 дослід;

V_a – об'єм аліквоти, яка відібрана для аналізу (5 мл).

Вміст 6-гінгеролу в перерахунку на суму фенольних сполук виражали у відсотках від вмісту суми фенольних сполук, отриманих при кількісному визначенні таблеток (рис. 4.6). Початкові результати показали, що за 10 хв вивільнення 6-гінгеролу склало понад 50 %. За 20 хв у розчин переходить понад 80 % 6-гінгеролу.

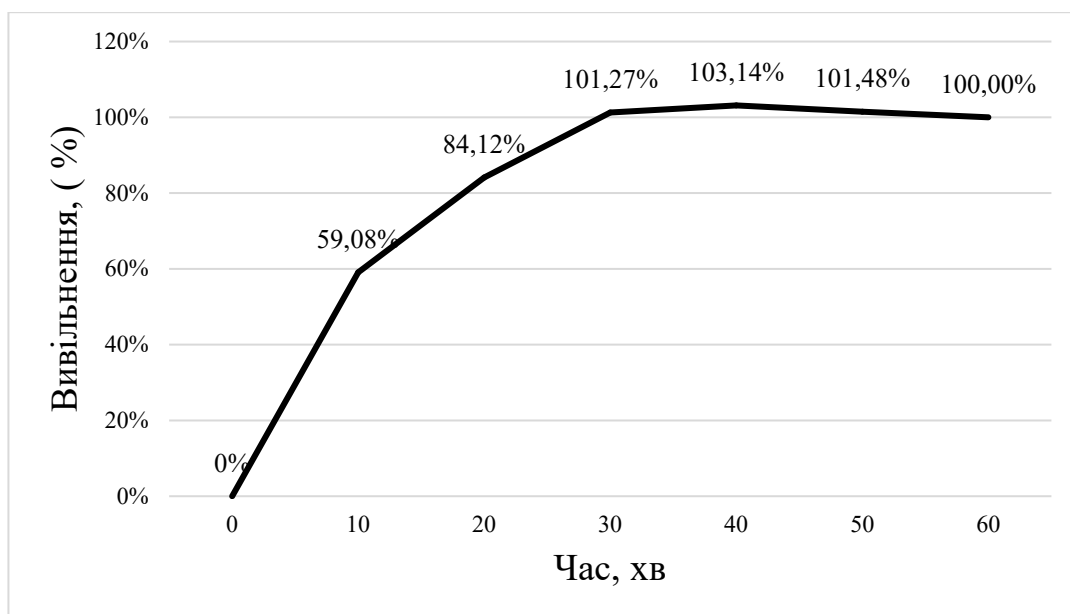


Рис. 4.6 Профілі розчинення таблеток на основі СЕІЛ

Отже, визначено оптимальні умови для проведення тесту «Розчинення» поліфенолів (у перерахунку на 6-гінгерол) із таблеток на основі СЕІЛ. Установлено, що 6-гінгерол повністю вивільняється з випробовуваних таблеток на основі СЕІЛ протягом 30 хвилин, що відповідає вимогам для таблеток із традиційним вивільненням згідно з ДФУ [126].

4.3 Розробка методик контролю якості таблеток «Імбітаб»

Обов'язковими параметрами для контролю якості таблеток, що дозволить контролювати їх якість та забезпечувати очікувані ефективність і безпеку, є: «Опис», «Ідентифікація», «Середня маса», «Розчинення», «Кількісне визначення діючої речовини», «Мікробіологічна чистота», «Стійкість до роздавлювання» та «Розпадання».

Нами було розроблено проект МКЯ, до складу якого були внесені наведені вище показники. Відповідну специфікацію на таблетки «Імбітаб» наведено у табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Специфікація на таблетки «Імбітаб»

Показник якості	Критерії прийнятності	Методи контролю
1	2	3
Опис	Таблетки круглої форми з рівною поверхнею та рискою для розділення, без оболонки, світло-коричневого кольору, з вкрапленнями, зі специфічним запахом, обумовленим наявністю екстракту імбиру	Органолептичний
Ідентифікація	На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися такі зони: верхня – за розташуванням та забарвленням відповідає плямі на хроматографічній пластині стандартного розчину 6-гінгеролу; нижче спостерігаються зони сіро-зеленого кольору; плями вишневого кольору на лінії старту	ДФУ, 2.2.27 (ТШХ)

1	2	3
Середня маса	Маса не більш ніж 2 таблеток із 20, визначена індивідуально, може відхилятися від середньої маси більш ніж на $\pm 5 \%$, та жодна індивідуальна маса не має відхилятися від середньої маси більш ніж на $\pm 10 \%$. Від 485 до 515 мг ($500 \text{ мг} \pm 5 \%$)	ДФУ, 2.9.5
Стираність	Не більше 1 %	ДФУ, 2.9.7
Стійкість до роздавлювання	Не нижче 40 Н	ДФУ, 2.9.8
Розпадання	Не більше 15 хв	ДФУ, 2.9.1
Розчинення	Не менше 75 % за 45 хв	ДФУ, 2.9.3, використовуючи прилад 2 (з лопаттю). Метод абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій ділянках, ДФУ, 2.2.25
Мікробіологічна чистота	Загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10^3 бактерій і не більше 10^2 грибів (сумарно) в 1 г	ДФУ, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4
Кількісне визначення вмісту суми поліфенолів	Вміст суми фенольних сполук в 1 таблетці ($0,03556 \pm 0,001778$) г у перерехунку на 6-гінгерол	ДФУ, 2.2.25 (метод абсорбційної спектрофотометрії)

4.4 Дослідження стабільності таблеток

Із метою отримання даних про зміни таких якісних показників АФІ або ЛЗ під впливом факторів навколишнього середовища, як температура, вологість та світло, і на їх основі встановлення строку та умов зберігання було проведено дослідження стабільності отриманих таблеток [67, 93].

Дослідження проводять також з метою вибору оптимального пакування, яке буде запобігати зниженню якості таблетованих лікарських препаратів під час зберігання. Необхідно зазначити, що вибір виду пакування та пакувальних матеріалів здійснюється індивідуально залежно від фізико-хімічних властивостей речовин, які входять до складу таблеток.

На сьогодні як первинне пакування таблеток використовують полімерні контейнери, блістери (контурне чарункове) та стріп-пакування (контурне безчарункове). До останнього часу контейнери для зберігання лікарських засобів виробляли зі скла та металу, але поступово ці дорогі матеріали витісняють більш економічні: поліетилен, полістирол, поліпропілен та полівінілхлорид. Ці матеріали стали більш популярні для зберігання таблетованих лікарських засобів завдяки високій щільності, міцності та легкості порівняно зі скляною тарою [78].

Блістери (контурне чарункове) та стріп-пакування (контурне безчарункове) широко використовують у різноманітних комбінаціях: ламінована целофанова стрічка, алюмінієва фольга, ламінований папір, полімерна плівка, ламінована поліестером або нейлоном. Пакування проводять, використовуючи термозварювання двох суміщених матеріалів на спеціальних автоматах. Алюмінієва фольга забезпечує високу герметичність, таким чином добре захищає препарати від вологи та газів.

Умови зберігання впливають на стабільність ЛР у таблетках та їх фізико-хімічні показники, адже при зберіганні в сухому повітрі, таблетки втрачають вологу, а за підвищеної вологості повітря непрогнозовано змінюється стійкість таблеток та час розпадання. Негативний вплив на якість таблеток також має підвищення температури повітря та дія прямих сонячних променів. Тому зазвичай таблетки зберігають за кімнатної температури в сухому, захищеному від світла місці [78].

При дослідженні стабільності готового ЛЗ вивчають зміни, які виникають під час тривалого зберігання та ймовірно впливають на його якість, безпеку та/або ефективність.

Таблетки «Імбітаб» по 10 шт. у кожній серії поміщали у полімерні контейнери та у стріп-пакування з алюмінієвої фольги, які були закладені на зберігання у таких умовах:

1. Довгострокове зберігання – температура $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ та відносна вологість повітря $(60 \pm 5) \%$.
2. Прискорене зберігання – температура $(40 \pm 2) ^\circ\text{C}$ та відносна вологість повітря $(75 \pm 5) \%$.

Контроль якості таблеток із СЕІЛ проводили згідно з проєктом МКЯ за показниками: «Опис», «Ідентифікація», «Середня маса», «Стираність», «Стійкість до роздавлювання», «Розчинення», «Розпадання», «Мікробіологічна чистота» та «Кількісне визначення».

Під час довгострокового зберігання у звичайних умовах контрольні випробування проводили кожні 3 місяці впродовж першого року зберігання та кожні півроку протягом другого року зберігання (0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 27 місяців). У прискорених випробуваннях контролювали показники якості кожні три місяці протягом 6 місяців [78, 117].

Як показали результати досліджень (рис. 4.7 і табл. 4.6), після 6 місяців довгострокового зберігання у полімерних контейнерах вміст вологи збільшився до 3 %, що супроводжувалося зміною зовнішнього вигляду таблеток. Після 9 місяців експерименту вміст вологи збільшився до 4 %, крім зміни зовнішнього вигляду, спостерігали збільшення часу розпадання таблеток, а у дослідженні стійкості до роздавлювання таблетки не руйнувалися. Подальше зберігання протягом 27 місяців призводило до збільшення вмісту вологи до 9 % і спостерігалися аналогічні зміни якості таблеток.

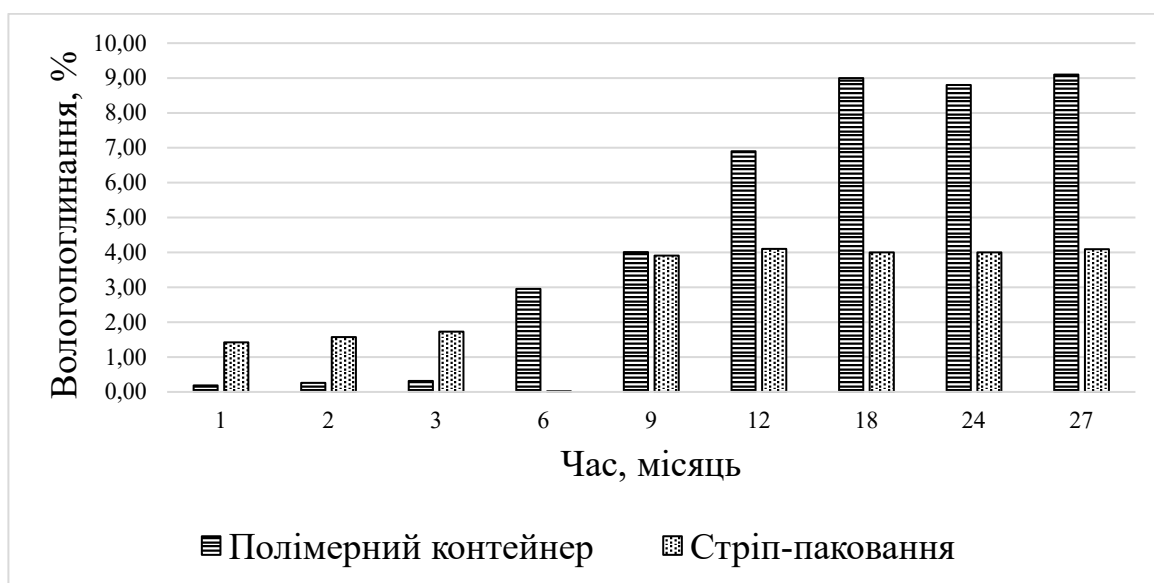


Рис. 4.7 Дослідження вологопоглинання зразків таблеток «Імбітаб» у стріп-пакуванні з фольги алюмінієвої та пластикових контейнерах у довгостроковому зберіганні

Після 1 місяця прискороного зберігання у полімерних контейнерах вміст вологи збільшився до 4,2 % зі зміною зовнішнього вигляду таблеток, та показники стійкості до роздавлювання та розпадання не відповідали вимогам ДФУ (рис. 4.8. і табл. 4.7).

Результати досліджень показали, що стріп-пакування з фольги алюмінієвої забезпечило належний захист таблеток. Показники якості таблеток із СЕІЛ згідно з проєктом МКЯ, протягом усього часу дослідження як у довгостроковому, так і у прискороеному зберіганні відповідали вимогам. Спостерігали менший приріст вологи порівняно із серією таблеток у полімерних контейнерах. За довгострокового зберігання через 9 місяців вміст вологи збільшився до 4 % і в подальшому не змінювався до завершення експерименту (рис. 4.7). А за прискороеного зберігання на протязі всього експерименту вміст вологи збільшився до 0,62 % (рис. 4.8).

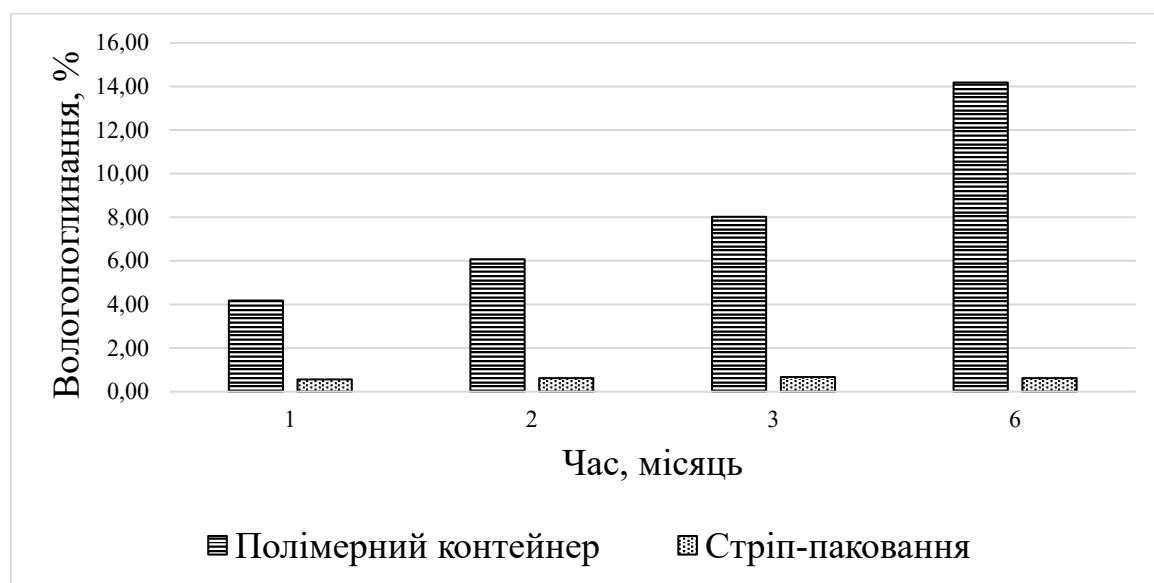


Рис. 4.8 Дослідження вологопоглинання зразків таблеток «Імбітаб» у стріп-пакуванні з фольги алюмінієвої та полімерних контейнерах у прискороеному зберіганні

Отже, на основі проведених досліджень обрано раціональне стріп-пакування для таблеток «Імбітаб», яке забезпечує належний захист та стабільність розробленого ЛП протягом 2 років у захищеному від світла місці за температури не вище 25°C.

Таблиця 4.6

Результати дослідження стабільності таблеток «Імбітаб» у стріп-пакуванні з алюмінієвої фольги

Вимоги проєкту МКЯ		Довгострокове зберігання (температура $(25 \pm 2)^{\circ}\text{C}$, відносна вологість $(60 \pm 5) \%$)								Прискорене зберігання (температура $(40 \pm 2)^{\circ}\text{C}$, відносна вологість $(75 \pm 5) \%$)		
		Періодичність контролю, міс.								Періодичність контролю, міс.		
		0	3	6	9	12	18	24	27	0	3	6
Опис	Таблетки круглої форми з рівною поверхнею та ризикою для розділення, без оболонки, світло-коричневого кольору, з вкрапленнями і специфічним запахом, обумовленим наявністю екстракту імбиру	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Ідентифікація	ТІПХ	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Однорідність та середня маса таблеток	Від 485 до 515 мг $(500 \text{ мг} \pm 5 \%)$	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Стираність	Не більше 1 %	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Стійкість до роздавлення	Не нижче 40 Н	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Розпадання	Не більше 15 хв	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Розчинення	Не менше 75 % за 45 хв	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Кількісне визначення вмісту суми поліфенолів	Вміст суми фенольних сполук в 1 таблетці $(0,03556 \pm 0,001778) \text{ г}$	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Мікробіологічна чистота	Не більше 10^3 бактерій і не більше 10^2 грибів (сумарно) в 1 грамі. Відсутність <i>Escherchia coli</i> в 1 грамі	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає

Таблиця 4.7

Результати дослідження стабільності таблеток «Імбітаб» у полімерних контейнерах

Вимоги проекту МКЯ		Довгострокове зберігання (температура $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$, відносна вологість $(60 \pm 5) \%$)								Прискорене зберігання (температура $(40 \pm 2)^\circ\text{C}$, відносна вологість $(75 \pm 5) \%$)		
		Періодичність контролю, міс								Періодичність контролю, міс		
		0	3	6	9	12	18	24	27	0	3	6
Опис	Таблетки круглої форми з рівною поверхнею та рискою для розділення, без оболонки, світло-коричневого кольору, з вкрапленнями і специфічним запахом, обумовленим наявністю екстракту імбиру	Відповідає	Не відповідає	Не відповідає	Не відповідає	Не відповідає	Не відповідає	Не відповідає	Не відповідає	Відповідає	Не відповідає	Не відповідає
Ідентифікація	ТІХХ	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Однорідність та середня маса таблеток	Від 485 до 515 мг $(500 \text{ мг} \pm 5 \%)$	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Стираність	Не більше 1 %	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Стійкість до роздавлювання	Не нижче 40 Н	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Не відповідає	Не відповідає	Не відповідає	Не відповідає	Не відповідає	Відповідає	Не відповідає	Не відповідає
Розпадання	Не більше 15 хв	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Не відповідає	Не відповідає	Не відповідає	Не відповідає	Не відповідає	Відповідає	Не відповідає	Не відповідає
Розчинення	Не менше 75 % за 45 хв	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Не відповідає	Не відповідає	Відповідає	Не відповідає	Не відповідає
Кількісне визначення вмісту суми поліфенолів	Вміст суми фенольних сполук в 1 таблетці $(0,03556 \pm 0,001778) \text{ г}$	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Мікробіологічна чистота	Не більше 10^3 бактерій і не більше 10^2 грибів (сумарно) в 1 грамі. Відсутність <i>Escherchia coli</i> в 1 грамі	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає

Висновки до розділу 4

1. Вивчено спектральні характеристики стандартного зразка 6-гінгеролу, який є переважальною речовиною серед біологічно активних фенольних сполук імбиру лікарського. Показано, що у його абсорбційному спектрі на ділянці від 220 до 400 нм міститься одна смуга поглинання з максимумом при 281 нм, яка може бути використана як аналітична смуга вбирання для кількісного визначення методом абсорбційної спектрофотометрії.

2. Доведено, що допоміжні речовини не заважають кількісному визначенню суми фенольних сполук у складі таблеток із сухим екстрактом імбиру лікарського методом абсорбційної спектрофотометрії, оскільки не поглинають електромагнітного випромінювання в ділянці аналітичного максимуму.

3. Розроблено методики ідентифікації методом ТШХ та кількісного визначення суми фенольних сполук у перерахунку на 6-гінгерол методом абсорбційної спектрофотометрії в складі сухого екстракту імбиру і таблеток на його основі, що становило $(0,115 \pm 0,0019)$ г/г та $(0,03556 \pm 0,001778)$ г/т відповідно.

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

5. Вивчено стабільність розроблених таблеток за двох режимів зберігання – прискореного та довгострокового. Проведено контроль якості за показниками специфікації проєкту МКЯ за запропонованими методиками. Обрано стріп-пакування з фольги алюмінієвої, яке у при прискореному та довгостроковому зберіганні забезпечувало відповідність таблеток вимогам ДФУ та специфікації проєкту МКЯ. На основі проведених досліджень визначено термін зберігання препарату – 2 роки за температурі не вище 25°C.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. 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.

2. 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. участю, Тернопіль, 30-31 трав. 2019 р. Тернопіль : ТДМУ, 2019. С. 120–121.

3. 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.

4. 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. P. 74-75.

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ІМБИРУ ЛІКАРСЬКОГО

5.1 Визначення умовно-терапевтичної дози таблеток «Імбітаб» за гіпоглікемічною дією

Визначення ефективної дози таблеток імбиру проводили на нормоглікемічних щурах за умов орального тесту толерантності до глюкози (ОТТГ) у порівнянні з антидіабетичним фітозбором «Арфазетин» та Бігуанідом – таблетками метформіну.

Результати проведеного ОТТГ на тлі 20-денного уведення таблеток імбиру та препаратів порівняння наведено в табл. 5.1.

У відповідь на внутрішньошлункове введення розчину глюкози у тварин позитивного контролю (ПК) рівень глюкози у крові достовірно підвищувався на 30 хвилині тесту (пік гіперглікемії) і досягав фізіологічних значень у кінці експерименту (120 хвилина).

Проведений скринінг виявив незначну гіпоглікемічну дію таблеток імбиру при уведенні у дозах 30 та 50 мг/кг. Поряд із цим інтегральний показник площі під глікемічними кривими AUC_{glu} був недостовірно меншим за відповідний показник у групі ПК, що підтверджує наявність слабкої гіпоглікемічної дії при застосуванні таблеток імбиру у дозі 30 та 50 мг/кг.

Під дією таблеток імбиру у дозах 80 та 100 мг/кг зростання вмісту глюкози у крові на 30 хвилині ОТТГ стримувалося на 33,7 та 34,1 % відповідно порівняно з ПК (табл. 5.1). Рівень AUC_{glu} був статистично достовірно нижчим, ніж у групі тварин ПК, статистично наближався до рівня метформіну та суттєво перевершував активність збору «Арфазетин», що свідчить про виражену ефективність досліджуваного засобу.

Отже, у разі застосування таблеток імбиру в дозах 80 та 100 мг/кг реєстрували практично однакове пригнічення гострої гіперглікемії, викликаній

навантаженням глюкозою за умови ОТТГ, що свідчить про виражену гіпоглікемічну дію досліджуваного засобу та дозволяє обрати дозу 80 мг/кг як умовнотерапевтичну для подальшого вивчення таблеток імбиру.

Таблиця 5.1

**Гіпоглікемічна дія таблеток «Імбітаб» у нормоглікемічних щурів
за умови ОТТГ, ($M \pm m$) $n = 6$**

Групи тварин	Рівень глікемії (ммоль/л)				
	вихідні дані	30 хв	60 хв	120 хв	AUC _{glu} , ммоль/л·хв
Позитивний контроль (глюкоза, 3 г/кг)	4,25 ± 0,17	9,82 ± 0,36*	6,19 ± 0,24*	5,23 ± 0,49	474,67 ± 22,12
Таблетки імбиру, 30 мг/кг + глюкоза	4,37 ± 0,21	8,65 ± 0,30*/**	7,72 ± 0,38*/**	6,18 ± 0,34*	465,83 ± 20,51
Таблетки імбиру, 50 мг/кг + глюкоза	4,39 ± 0,26	7,85 ± 0,39*/**	6,88 ± 0,23*	6,12 ± 0,25*	430,19 ± 21,26
Таблетки імбиру, 80 мг/кг + глюкоза	4,52 ± 0,22	6,51 ± 0,35*/**/a	5,63 ± 0,32*/a	5,08 ± 0,16 ^a	366,84 ± 19,75**/a
Таблетки імбиру, 100 мг/кг + глюкоза	4,44 ± 0,18	6,47 ± 0,27*/**/a	5,52 ± 0,31*/a	5,29 ± 0,37 ^a	353,25 ± 21,14**/a
Арфазетин, 16 мл/кг + глюкоза	4,32 ± 0,24	8,13 ± 0,36*/**	7,17 ± 0,33*/**	6,46 ± 0,20*/**	459,47 ± 20,55
Метформін, 60 мг/кг + глюкоза	4,48 ± 0,25	6,24 ± 0,31*/**/a	5,46 ± 0,32*/a	4,65 ± 0,23 ^a	338,71 ± 22,08**/a

Примітка: * – відмінності достовірні щодо вихідних даних, $p < 0,05$; ** – відмінності достовірні щодо значень позитивного контролю, $p < 0,05$; a – відмінності достовірні щодо значень арфазетину, $p < 0,05$; n – кількість тварин у групі.

5.2 Визначення дози таблеток «Імбітаб» за антигіперглікемічною дією

Метою цього фрагмента роботи стало вивчення антигіперглікемічного ефекту таблеток імбиру у разі порушеної толерантності до глюкози, яку моделювали підшкірним введенням щурам дексаметазону в дозі 0,125 мг/кг протягом 13 діб [56].

У щурів з інтолерантністю до глюкози вміст глюкози в крові та показник AUC_{glu} на 30 хвилині проведення ОТТГ збільшувався у 1,3 та 1,4 разу відповідно порівняно з інтактними тваринами (рис. 5.1, 5.2), що вказувало на порушення процесів засвоєння глюкози.

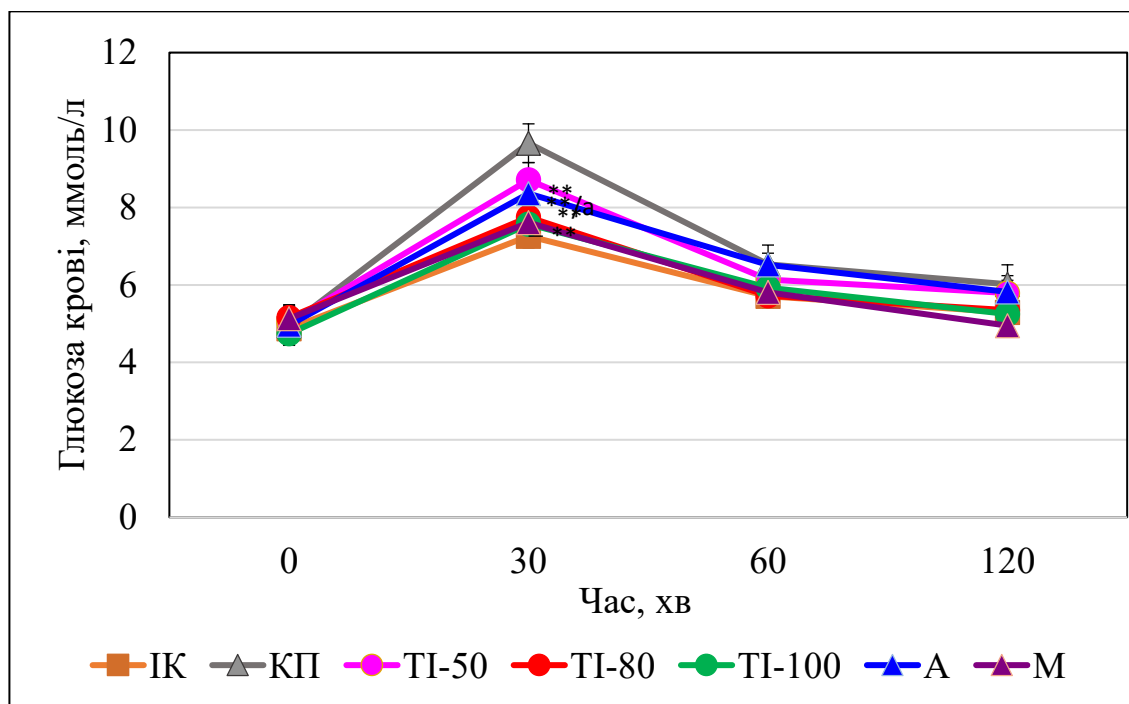


Рис. 5.1 Динаміка глікемії під час ОТТГ у щурів з порушеною толерантністю до глюкози, викликаною дексаметазоном: ІК – інтактний контроль; КП – контрольна патологія; ТІ – групи тварин, яким вводили таблетки імбиру: ТІ50 – 50 мг/кг; ТІ80 – 80 мг/кг; ТІ100 – 100 мг/кг; А – тварини, яким вводили збір «Арфазетин» у дозі 16 мл/кг; М – тварини, яким вводили метформін у дозі 60 мг/кг; * – відмінності достовірні щодо інтактного контролю, $p < 0,05$; ** – відмінності достовірні щодо значень контрольної патології, $p < 0,05$; a – відмінності достовірні щодо значень арфазетину, $p < 0,05$; n – кількість тварин у групі

Під впливом таблеток імбиру у дозі 50 мг/кг спостерігали незначне зниження вмісту глюкози в крові, у разі підвищення дози до 80 та 100 мг/кг вже на 30 хвилині ОТТГ відбувалося достовірне зниження рівня глюкози. За своєю дією таблетки не поступалися препарату порівняння метформіну

та достовірно перевершували збір «Арфазетин» (рис. 5.1). Також реєстрували статистично значущі відмінності значень AUC_{glu} порівняно з групою контрольної патології до рівня інтактних тварин (рис. 5.2).

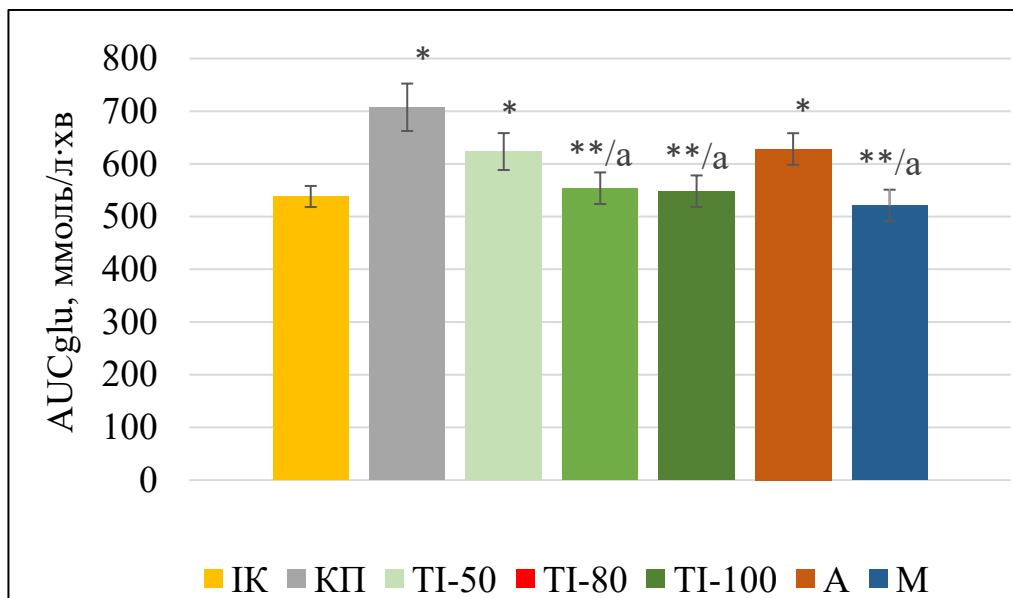


Рис. 5.2 Антигіперглікемічна дія таблеток «Імбітаб» на моделі порушеної толерантності до глюкози, викликаній дексаметазоном: ІК – інтактний контроль; КП – контрольна патологія; ТІ – групи тварин, яким вводили таблетки імбиру: ТІ50 – 50 мг/кг; ТІ80 – 80 мг/кг; ТІ100 – 100 мг/кг; А – тварини, яким вводили збір «Арфазетин» у дозі 16 мл/кг; М – тварини, яким вводили метформін у дозі 60 мг/кг; * – відмінності достовірні щодо інтактного контролю, $p < 0,05$; ** – відмінності достовірні щодо значень контрольної патології, $p < 0,05$; a – відмінності достовірні щодо значень арфазетину, $p < 0,05$; n – кількість тварин у групі

Отже, на моделі порушеної толерантності підтверджено виражені антигіперглікемічні властивості таблеток імбиру у дозі 80 мг/кг, що дозволило у подальших експериментах застосовувати її як умовно-терапевтичну.

5.3. Дослідження антидіабетичних властивостей таблеток «Імбітаб»

Згідно із сучасними уявленнями основними патогенетичними ланками розвитку ЦД 2 типу є інсулінорезистентність (ІР) – зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну, а також дисфункція β -клітин підшлункової залози та надмірна продукція глюкози печінкою, що обумовлює спрямованість фармакотерапії саме на ці аспекти патогенезу захворювання [59, 155]. Найбільш ефективним вважається не тільки нормалізація глікемії, а й усунення ІР, що є дієвим засобом профілактики макро- та мікросудинних ускладнень.

Наступним етапом роботи стало вивчення антидіабетичних властивостей таблеток імбиру за умови експериментального діабету 2 типу.

5.3.1 Вивчення впливу таблеток «Імбітаб» на розвиток ЦД 2 типу, викликаного дексаметазоном, у щурів

Достовірне зростання вмісту інсуліну на тлі гіперглікемії свідчило про формування у тварин ІР – ключової патогенетичної ланки ЦД 2 типу (табл. 5.2).

Таблетки імбиру в усіх досліджуваних дозах гальмували зростання гіперінсулінемії, характерної для цієї патології, що підтверджувалось достовірним зниженням базальної інсулінемії на 24, 36 та 34 % відповідно порівняно зі значеннями групи КП (табл. 5.2).

Застосування таблеток імбиру у дозах 80 та 100 мг/кг протягом двох тижнів показало достовірне зниження рівнів глюкози в обох групах у середньому на 46 % порівняно з групою КП.

За антигіперглікемічною дією таблетки імбиру перевершували препарат порівняння збір «Арфазетин», який зменшував рівень глюкози у сироватці крові щурів на 33 % порівняно з КП, і не поступалися препарату порівняння метформіну (зниження глюкози в крові на 48 %).

**Результати показників вуглеводного обміну у щурів із ЦД 2 типу,
викликаним дексаметазоном, у разі застосування таблеток «Імбітаб»,
($M \pm m$) $n = 6$**

Групи тварин	Показники	
	базальна глікемія, ммоль/л	базальна інсулінемія, пмоль/л
Інтактний контроль	$5,83 \pm 0,42$	$87,33 \pm 3,19$
Контрольна патологія (дексаметазон)	$15,16 \pm 0,69^*$	$145,28 \pm 4,21^*$
Таблетки імбиру, 50 мг/кг + дексаметазон	$9,27 \pm 0,46^{**}$	$109,76 \pm 4,35^{**/a}$
Таблетки імбиру, 80 мг/кг + дексаметазон	$8,05 \pm 0,41^{**/a}$	$92,51 \pm 4,22^{**/a}$
Таблетки імбиру, 100 мг/кг + дексаметазон	$8,22 \pm 0,53^{**/a}$	$95,82 \pm 4,15^{**/a}$
Збір «Арфазетин», 16 мл/кг + дексаметазон	$10,13 \pm 0,47^{**}$	$127,40 \pm 3,86^{**}$
Таблетки метформіну, 60 мг/кг + дексаметазон	$7,91 \pm 0,46^{**/a}$	$89,13 \pm 3,51^{**/a}$

Примітка: * – відмінності достовірні щодо значень інтактного контролю, $p < 0,05$; ** – відмінності достовірні щодо значень контрольної патології, $p < 0,05$; а – відмінності достовірні щодо значень арфазетину, $p < 0,05$; n – кількість тварин у групі.

Отримані дані свідчать про те, що на цій моделі ЦД 2 типу таблетки імбиру підвищували чутливість периферичних тканин до дії інсуліну та у дозі 80 мг/кг виявили антигіперглікемічну дію, яка не поступалася ефекту гіпоглікемічного препарату метформіну та переважала дію багатокомпонентного антидіабетичного рослинного збору «Арфазетин». Подальші дослідження проводили із застосуванням таблеток імбиру в дозі 80 мг/кг.

Розвиток ЦД 2 супроводжувався порушеннями ліпідного обміну, що підтверджувалося достовірним зростанням вмісту ТГ, загальних ліпідів, та зростанням загального холестерину у сироватці крові порівняно з ІК (табл. 5.3). Формування гіпертригліцеролемії вказує на активацію ліполізу в жировій тканині та порушення утилізації ліпідів у печінці і, за даними літератури, служить опосередкованим доказом розвитку ІР у тварин цієї групи [194].

Таблиця 5.3

Результати показників ліпідного обміну у щурів із ЦД 2 типу, викликаним дексаметазоном, у разі застосування таблеток «Імбітаб», ($M \pm m$) n = 6

Групи тварин	Показники		
	холестерин, ммоль/л	загальні ліпіди, г/л	ТГ, ммоль/л
Інтактний контроль	$1,68 \pm 0,12$	$2,41 \pm 0,22$	$1,53 \pm 0,13$
Контрольна патологія (дексаметазон)	$2,11 \pm 0,14^*$	$4,02 \pm 0,26^*$	$4,16 \pm 0,32^*$
Таблетки «Імбітаб» + дексаметазон	$1,70 \pm 0,11^{**}$	$2,56 \pm 0,29^{**}$	$1,56 \pm 0,16^{**/m}$
Збір «Арфазетин», 16 мл/кг + дексаметазон	$1,87 \pm 0,12$	$2,77 \pm 0,28^{**}$	$2,82 \pm 0,28^{**}$
Таблетки метформіну, 60 мг/кг + дексаметазон	$1,98 \pm 0,14$	$3,22 \pm 0,28^*$	$3,16 \pm 0,35^*$

Примітка: * – відмінності достовірні щодо значень інтактного контролю, $p < 0,05$; ** – відмінності достовірні щодо значень контрольної патології, $p < 0,05$; m – відмінності достовірні щодо значень метформіну, $p < 0,05$; n – кількість тварин у групі.

Двотижневе внутрішньошлункове введення таблеток «Імбітаб» в умовно-терапевтичній дозі 80 мг/кг на моделі ЦД 2 типу у щурів супроводжувалося достовірною нормалізацією ліпідного обміну, що підтверджувалося позитивною динамікою відповідних показників: рівень ТГ, холестерину та загальних ліпідів у сироватці крові під впливом таблеток «Імбітаб» також вірогідно знижувався на 62,5, 19,4 та 36,3 % відповідно, досягаючи рівня ІК (табл. 5.3).

Можна передбачати, що виражена гіполіпідемічна дія таблеток «Імбітаб» пов'язана з антиоксидантними властивостями імбиру, оскільки відомо, що активація вільнорадикальних процесів відіграє одну із провідних ролей у атерогенезі через окисні пошкодження ліпопротеїнів [71].

За вираженістю гіполіпідемічної дії таблетки «Імбітаб» переважали препарат порівняння метформін, за впливом на вміст холестерину перевершували збір «Арфазетин».

Отже, можна зробити висновок про доцільність подальших досліджень таблеток «Імбітаб» як антидіабетичного засобу, який виявляє гіполіпідемічні властивості [152].

За умов нашого експерименту у тварин із ЦД 2 типу відбувалось достовірне зростання вмісту ТБК-АП та накопичення проміжних продуктів ПОЛ – ДК у гомогенаті печінки, порівняно із показниками тварин групи ІК (табл. 5.4), що свідчило про активацію вільнорадикальних процесів на фоні модельної патології.

Про порушення антиоксидантного захисту свідчило достовірне зниження рівня відновленого глутатіону (ВГ) порівняно з ІК, що було обумовлено виснаженням систем антиоксидантного захисту через інтенсифікацію вільнорадикальних процесів.

Застосування таблеток «Імбітаб» у дозі 80 мг/кг супроводжувалося пригніченням вільнорадикальних процесів до рівня інтактних щурів, про що свідчило достовірне зниження вмісту як ТБК-АП, так і ДК. Крім того, під впливом таблеток «Імбітаб» відбувалось зростання рівня ВГ порівняно з

тваринами групи контрольної патології, що підтверджувало відновлення ендогенної системи антиоксидантного захисту (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Результати показників антиоксидантно-прооксидантної рівноваги у гомогенатах печінки щурів із ЦД 2 типу, викликаним дексаметазоном, у разі застосування таблеток «Імбітаб», $M \pm m$ (n=7)

Групи тварин	Показники		
	ТБК-АП, ммоль/г	ДК, ммоль/г	ВГ, мг/г
Інтактний контроль	47,35 $\pm$ 2,13	0,962 $\pm$ 0,026	0,294 $\pm$ 0,013
Контрольна патологія (дексаметазон)	122,68 $\pm$ 3,41*	3,185 $\pm$ 0,042*	0,139 $\pm$ 0,011*
Таблетки «Імбітаб» + дексаметазон	51,26 $\pm$ 2,33**/a/m	0,998 $\pm$ 0,022**/a/m	0,257 $\pm$ 0,010**/m
Збір «Арфазетин», 16 мл/кг + дексаметазон	85,74 $\pm$ 2,18*/**/m	1,547 $\pm$ 0,031**/m	0,228 $\pm$ 0,011**
Таблетки метформіну, 60 мг/кг + дексаметазон	112,43 $\pm$ 3,54*	3,052 $\pm$ 0,046*	0,174 $\pm$ 0,013/m

Примітка: * – відмінності достовірні щодо значень інтактного контролю, $p < 0,001$; ** – відмінності достовірні щодо значень контрольної патології, $p < 0,001$; a – відмінності достовірні щодо значень арфазетину, $p < 0,05$; m – відмінності достовірні щодо значень метформіну, $p < 0,05$; n – кількість тварин у групі.

Слід зазначити, що за здатністю нормалізувати показники системи ПОЛ таблетки «Імбітаб» вірогідно переважали метформін та арфазетин, який знижував рівень ТБК-АП та ДК, однак не до рівня інтактного контролю. За здатністю відновлювати пул ВГ у печінці таблетки «Імбітаб» не поступалися арфазетину та перевершували метформін, який не чинить антиоксидантного впливу.

Отже, отримані результати свідчать про виражені антиоксидантні властивості таблеток «Імбітаб», що, ймовірно, є доказом присутності фенольних сполук, які є основним компонентом СЕІЛ [115, 122].

5.3.2 Вивчення дії таблеток «Імбітаб» на показники вуглеводного обміну на моделі стрептозотоцин-нікотинамідіндукованого ЦД 2 типу

Модель стрептозотоцин-нікотинамідіндукованого діабету найбільш повно відповідає моделі ЦД 2 типу, що виявляється помірною і стабільною гіперглікемією.

Отримані дані свідчать, що у тварин під впливом стрептозотоцину відбувається суттєве порушення вуглеводного обміну (табл. 5.5). У крові щурів усіх піддослідних груп на другу добу після розвитку діабету спостерігали достовірне підвищення рівня базальної глікемії порівняно з ІК.

Таблиця 5.5

Динаміка глікемії у щурів за умов стрептозотоцинового діабету на тлі застосування таблеток «Імбітаб» та препаратів порівняння, $M \pm m$ (n = 7)

Групи тварин	Базальна глікемія, ммоль/л				
	вихідні дані, 2 доба	1 тиждень	2 тиждень	3 тиждень	4 тиждень
ІК	4,56 ± 0,21	4,34 ± 0,19	4,22 ± 0,25	4,48 ± 0,26	4,47 ± 0,23
КП (STZ + Н)	13,14 ± 1,65*	15,26 ± 1,32*	11,45 ± 1,38*	9,15 ± 1,42*	8,05 ± 1,19*
Таблетки «Імбітаб» + STZ + Н	12,85 ± 1,36*	10,29 ± 1,25 */**	9,18 ± 1,06*	5,37 ± 0,84**/a	5,02 ± 0,64**/a
Збір «Арфазетин», 16 мл/кг + STZ + Н	12,76 ± 1,52*	11,08 ± 1,44*	10,48 ± 1,51*	8,86 ± 0,59*	7,53 ± 0,61*
Таблетки метформіну, 60 мг/кг + STZ + Н	13,03 ± 1,47*	9,82 ± 1,16*/**	8,21 ± 0,74*	5,65 ± 0,47**/a	4,83 ± 0,56**/a

Примітка: * – відмінності достовірні щодо значень інтактного контролю, $p < 0,05$;

** – відмінності достовірні щодо значень контрольної патології, $p < 0,05$;

a – відмінності достовірні щодо значень арфазетину, $p < 0,05$; n – кількість тварин у групі.

На третьому тижні виражена гіперглікемія у щурів з групи КП змінилася на хронічну гіперглікемію, що призвело до зниження чутливості периферичних тканин до дії інсуліну та порушення процесів засвоєння глюкози, про що свідчили результати ОТТГ та короткого інсулінового тесту (табл. 5.6).

Порушення толерантності до глюкози у тварин зі стрептозотоциновим діабетом підтверджувалося показниками площі під глікемічними кривими (AUC_{glu}). Аналогічно у тварин з групи КП знижувався КЧІ, що вказувало на зниження чутливості тканин до дії інсуліну (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

**Результати показників вуглеводного обміну за умови
стрептозотоцинового цукрового діабету на тлі застосування
таблеток «Імбітаб», $M \pm m$ (n = 7)**

Групи тварин	Показники		
	AUC_{glu} , ммоль/л•хв (ОТТГ)	КЧІ, %	Глікоген, мг/100 г тканини
ІК	$628,35 \pm 23,72$	$52,45 \pm 4,38$	$2383,60 \pm 114,54$
КП	$1739,22 \pm 45,16^*$	$19,83 \pm 3,66^*$	$1487,19 \pm 105,27^*$
Таблетки «Імбітаб» + STZ + Н	$953,09 \pm 24,47^{**/a}$	$48,12 \pm 4,22^{**/a}$	$2165,36 \pm 116,32^{**/a}$
Збір «Арфазетин», 16 мл/кг + STZ + Н	$1586,36 \pm 39,23^{**}$	$35,13 \pm 4,27^{**}$	$1791,44 \pm 126,52$
Таблетки метформіну, 60 мг/кг + STZ + Н	$867,33 \pm 21,19^{**/a}$	$50,39 \pm 4,46^{**/a}$	$2249,58 \pm 121,64^{**/a}$

Примітка: * – відмінності достовірні щодо значень інтактного контролю, $p < 0,05$;

** – відмінності достовірні щодо значень контрольної патології, $p < 0,05$;

а – відмінності достовірні щодо значень арфазетину, $p < 0,05$; n – кількість тварин у групі.

Згідно з результатами, наведеними в табл. 5.6, розвиток ЦД 2 типу у щурів супроводжувався суттєвим виснаженням пулу глікогену в печінці, що свідчить про активацію процесів глікогенолізу та підвищення глюконеогенезу у печінці тварин з групи КП (табл. 5.6). Тобто за умови введення стрептозотоцину на тлі нікотинаміду у щурів розвивалося виражене порушення вуглеводного обміну, що підтверджується сталою гіперглікемією, ІР та порушенням процесів утилізації глюкози.

Застосування таблеток «Імбітаб» у дозі 80 мг/кг перешкоджало розвитку діабету та ІР. Вже на 2 тижні експерименту рівень базальної глікемії достовірно знижувався та поступово досягав значень ІК на третьому тижні (табл. 5.5). Порівняльний аналіз показав, що досліджуваний фітозасіб виявляє антигіперглікемічну дію на рівні метформіну.

У групі щурів, що отримували Арфазетин перші 14 днів спостерігали зменшення рівня гіперглікемії, яка набувала статистичних відмінностей порівняно з групою КП лише на третьому тижні (табл. 5.5).

На четвертому тижні експерименту в групі, де застосовували таблетки «Імбітаб», рівень глікемії досягав рівня групи ІК – достовірне зниження вмісту глюкози на 38 % порівняно з групою КП; у групі, де застосовували метформін, рівень глюкози достовірно знижувався на 40 %, а у групі, де застосовували арфазетин, базальна глікемія зберігалася на рівні третього тижня і не знижувалася до фізіологічного рівня (табл. 5.5).

У разі застосування таблеток «Імбітаб» значення AUC_{glu} було достовірно нижче, ніж показник групи КП в 1,8 разу і не відрізнялося від метформіну (табл. 5.6), що засвідчило спроможність розроблених таблеток покращувати толерантність до глюкози.

Препарат порівняння «Арфазетин» достовірно зменшував площу під глікемічною кривою порівняно з КП, проте статистично поступався таблеткам «Імбітаб», які за здатністю зменшувати інтолерантність до глюкози не відрізнялися від метформіну (табл. 5.6).

Підтвердженням здатності таблеток «Імбітаб» гальмувати розвиток ІР стали результати вивчення КЧІ, який наближався до значень ІК. Подібний

ефект спостерігали при застосуванні метформіну, тоді як арфазетин не відновлював чутливість периферичних тканин до дії гормону (табл. 5.6).

Аналогічний ефект встановлено під час порівняльного вивчення вмісту глікогену в гомогенатах печінки. На тлі застосування таблеток «Імбітаб» та метформіну рівень глікогену достовірно збільшувався на 45,6 та 51,3 % відповідно, водночас під дією арфазетину спостерігали тільки позитивну тенденцію до його зростання (табл. 5.6).

Отже, на підставі отриманих даних можна констатувати, що на моделі стрептозотоцин-нікотинамідіндукованого ЦД 2 типу таблетки «Імбітаб» підвищують чутливість до інсуліну, що приводить до посиленого поглинання глюкози периферичними тканинами. За вираженістю дії таблетки «Імбітаб» не відрізняються від метформіну в дозі 60 мг/кг і значно перевершують збір «Арфазетин» у дозі 16 мг/кг.

5.4 Вивчення гострої токсичності таблеток «Імбітаб»

Важливою характеристикою нових ЛЗ, поряд зі специфічною фармакологічною активністю, є їх безпечність, що зумовлює необхідність проведення токсикологічних досліджень. Однією з характеристик ЛЗ є показник LD₅₀, який установлюють, вивчаючи гостру токсичність [33].

Після внутрішньошлункового уведення таблеток «Імбітаб» щурам не спостерігали ознак токсичної дії засобу, загибелі та проявів порушень фізіологічного стану, а саме зміни поведінки, апетиту, стану шкірних покривів та видимих слизових оболонок (табл. 5.7).

Необхідно зазначити, що в перші дві години тварини були малоактивними, у подальшому стан щурів був задовільним: тварини були охайними, мали задовільний апетит, нормально реагували на звукові та світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації були у нормі, порушення дихання та судом не спостерігали. Будь-яких небажаних ефектів від таблеток «Імбітаб» у дозі 5000 мг/кг не відмічали.

Результати вивчення гострої токсичності таблеток «Імбітаб»

Шлях уведення	Доза, мг/кг	Кількість загиблих тварин/загальна кількість тварин у групі	
		самці	самки
Внутрішньошлунковий	5000	0/6	0/6

Із метою розширення даних про можливі токсичні властивості таблеток «Імбітаб» здійснювали спостереження за тваринами протягом 14 діб, у ході якого не було вичвлено ознак токсичної дії на загальний стан, зміни поведінки, апетит, стан шкіри та видимих слизових оболонок.

Отже, встановлено, що таблетки «Імбітаб» за умови одноразового внутрішньошлункового введення належать до IV класу токсичності (малотоксичні речовини): LD₅₀ для щурів обох статей складала понад 5000 мг/кг, що свідчить про відсутність статевої чутливості до рослинного засобу [156, 177].

5.5. Дослідження можливої ульцерогенної дії таблеток «Імбітаб»

Одним із завдань дослідження фармакологічних властивостей препаратів, призначених для перорального застосування, є вивчення їхньої можливої місцевопоздразливої дії на слизову оболонку шлунка.

Дані літератури свідчать про противиразкову активність імбиру, яка обумовлена його антиоксидантними властивостями та здатністю пригнічувати вивільнення гістаміну [95, 132, 172, 181]. Враховуючи відсутність даних щодо ульцерогенної дії імбиру, доцільно було перевірити безпеку таблеток «Імбітаб» як перорального ЛЗ тривалої дії.

У ході макроскопічного вивчення стану СОШ та 12-палої кишки у щурів, яким одноразово вводили таблетки «Імбітаб», не виявлено пошкоджень слизової оболонки ШКТ та ознак, що вказують на певні трофічні порушення слизової (набряк, гіперемія, ін'єкція судин, крововиливи (табл. 5.8).

**Вплив таблеток «Імбітаб» на стан слизової оболонки шлунка
та 12-палої кишки щурів, $M \pm m$ (n= 6)**

Групи тварин	% тварин із пошкодженнями	Ступінь пошкодження	Виразковий індекс
Таблетки «Імбітаб»	0	0	0
АСК, 100 мг/кг	67	$3,9 \pm 0,16^*$	2,6

Примітка: * – відмінності достовірні щодо значень таблеток «Імбітаб»,
 $p < 0,001$; n – кількість тварин у групі.

Препарат порівняння АСК виявив значну ульцерогенну дію у 4-х тварин, виразковий індекс дорівнював 2 (табл. 5.8).

Отже, за умови одноразового введення таблетки «Імбітаб» не чинять ульцерогенної дії на слизову оболонку шлунку, що свідчить про можливість їх безпечного застосування для тривалого уведення.

Висновки до розділу 5

1. Під час проведення орального тесту толерантності до глюкози підтверджено, що таблетки «Імбітаб» в умовно-терапевтичній дозі 80 мг/кг спричиняють виражений гіпоглікемічний ефект на рівні 34 %. Гіпоглікемічна дія таблеток «Імбітаб» зіставна з дією метформіну та достовірно перевершує таку дію збору «Арфазетин».

2. За умови порушеної толерантності до глюкози у щурів, викликаній дексаметазоном, виявлено виражені антигіперглікемічні властивості таблеток «Імбітаб» у дозі 80 мг/кг, під впливом яких відбувається зниження глікемії на 32 % – на рівні метформіну (зниження глікемії на 34 %). За вираженістю антигіперглікемічного ефекту таблетки «Імбітаб» в умовно-терапевтичній дозі перевершують збір «Арфазетин».

3. На моделі ЦД 2 типу, викликаного дексаметазоном, застосування таблеток «Імбітаб» у дозі 80 мг/кг достовірно знижує рівень гіперглікемії на

46 % та гіперінсулінемію на 34 %. Під дією таблеток «Імбітаб» стабілізується ліпідний обмін (зниження рівня ТГ у сироватці крові на 62,5 %, зниження вмісту холестерину на 19,4 % та загальних ліпідів на 36,3 %).

4. На моделі ЦД 2 типу, викликаного одночасним введенням стрептозоточину та нікотинамідом, встановлено позитивний вплив таблеток «Імбітаб» у дозі 80 мг/кг на показники вуглеводного обміну, що підтверджують позитивні зміни показників AUC_{glu} в 1,8 разу менше, підвищення КЧІ в 2,42 рази і зростання рівня глікогену у печінці в 1,46 рази відносно КП. За вираженістю дії таблетки «Імбітаб» не відрізняються від метформіну та значно перевершують збір «Арфазетин».

5. За умови одноразового внутрішньошлункового введення (понад 5000 мг/кг) встановлено, що таблетки «Імбітаб» належать до IV класу токсичності й у дозі 80 мг/кг не чинять ульцерогенної дії на слизову оболонку шлунка.

6. Отримані результати свідчать про доцільність і перспективність подальших досліджень таблеток «Імбітаб» та створення на їх основі ефективного ЛП для лікування ЦД 2 типу і корекції проявів ІР, як у вигляді монотерапії, так і у комплексі з іншими цукрознижувальними засобами.

Результати експериментальних досліджень розділу наведено в таких публікаціях:

1. 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.

2. 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: матеріали наук.-практ. internet-конф.*, Харків, 22-23 жовт. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 287-288.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Уперше на підставі фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, фармакологічних досліджень розроблено оптимальний склад і раціональну технологію виробництва таблеток під умовною назвою «Імбітаб» на основі СЕІЛ для лікування та профілактики ЦД 2 типу.

2. Проведено порівняльний аналіз фармацевтичного ринку цукрознижувальних фітопрепаратів і встановлено їх обмежену кількість в Україні та повну відсутність у Йорданії, що обумовлює доцільність розробки нових препаратів для належної, ефективної та безпечної допомоги цієї категорії хворих.

3. Проаналізовано та узагальнено дані наукових джерел щодо полівалентної дії СЕІЛ і обґрунтовано доцільність та актуальність створення нового ЛЗ на його основі для лікування і профілактики ЦД 2 типу.

4. Обґрунтовано методологію створення таблеток на основі СЕІЛ, що включає такі основні етапи дослідження, як фізико-хімічні, фармакотехнологічні та фармакологічні.

5. Досліджено технологічні властивості СЕІЛ. На основі одержаних результатів для отримання таблеток обрано метод прямого пресування, виявлено необхідність використання допоміжних речовин для поліпшення фармакотехнологічних властивостей мас для таблетування, а саме:

- за результатами фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень було встановлено, що додавання наповнювача GalenIQ 721 покращує показники плинності, розпадання, здатності до усадки, що свідчить про доцільність його введення до складу таблеток;
- із метою оптимізації складу і технологічних параметрів виготовлення таблеток із СЕІЛ за допомогою методу математичного планування експерименту та дисперсійного аналізу вивчено вплив допоміжних речовин на основні показники таблеток й обрано: як зв'язувальна речовина – Kollidon K 30, як вологорегулятор – Neusilin UFL 2, як лубрикант – кальцію стеарат (1 %);

- за допомогою методики, заснованої на теорії багатовекторної оптимізації, встановлено оптимальний склад таблеток СЕІЛ з необхідними фармакотехнологічними показниками, що відповідають вимогам ДФУ: Kollidon K 30 – 3,5 %, Neusilin UFL 2 – 1 %.

6. Розроблено технологію виробництва таблеток «Імбітаб» у промислових умовах.

7. Для стандартизації розробленого препарату запропоновано методики контролю якості, а саме: ідентифікацію проводили методом тонкошарової хроматографії, кількісне визначення основних груп БАР – методом абсорбційної спектрофотометрії СЕІЛ і таблеток на його основі. Також було підібрано умови для проведення тесту «Розчинення», які внесено до проєкту МКЯ. Досліджено стабільність розробленого ЛП та підтверджено його придатність протягом 24 місяців зберігання.

8. На основі проведених фармакологічних досліджень на щурах із модельною патологією ЦД 2 типу встановлено, що таблетки «Імбітаб» виявили більш виражений терапевтичний вплив на корекцію показників вуглеводного і ліпідного обмінів та нормалізацію антиоксидантної – прооксидантної рівноваги.

9. Фармакологічна активність таблеток «Імбітаб», вивчена на моделях ЦД 2 типу, не відрізняється від такої активності препарату порівняння «Метформін» і значно перевершує активність збору «Арфазетин».

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдулкадирова Ф. Р., Аметов А. С., Доскина Е. В., Покровская Р. А. Роль липотоксичности в патогенезе сахарного диабета 2 типа и ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2014. № 2. С. 8–12.
2. Авторське право на твір – науковий твір «Сучасні аспекти застосування лікарських рослин у лікуванні та профілактиці цукрового діабету» / Рубан О. А., Алхалаф Малек Валід Ахмад, Гербіна Н. А., Колісник Т. Є. заявка від 09.06.2020, № 99340.
3. 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.
4. Алхалаф Малек Валід Ахмад, Рубан Е. А., Гербина Н. А. Маркетинговый анализ фитопрепаратов для лечения сахарного диабета II типа на фармацевтическом рынке Украины. *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.
5. Алхалаф Малек Валід 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. участю, присвяч. 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, Харків, 19-20 верес. 2019 р. Харків : НФаУ. 2019. Т 1. С. 22-223.
6. 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. участю, Тернопіль, 30-31 трав. 2019 р. Тернопіль : ТДМУ, 2019. С. 120–121.

7. 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*: матеріали наук.-практ. internet-конф., Харків, 22-23 жовт. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 287-288.

8. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств / под. ред. В. П. Георгиевского. Х. : НТМТ, 2011. Т. 1. 464 с.

9. Аркадий М. Марки Aerosil® и Aeroperl® фармакопейного качества для производства твердых лекарственных форм. *Фармацевтические технологии и упаковка*. 2015. № 6. С. 55–57.

10. Асфандиярова Н. С. Смертность при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2015. № 18 (4). С. 12–21.

11. Аутлов С. А., Базарнова Н. Г., Кушнир Е. Ю. Микрокристаллическая целлюлоза: структура, свойства и области применения (обзор). *Химия растительного сырья*. 2013. № 3. С. 33–41.

12. Ахметов, А. С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1032 с.

13. Барна О. Н. Гликозилированный гемоглобин – надежный и точный тест для управления сахарным диабетом? *Ліки України*. 2014. №. 2. С. 17-20.

14. Бердник О. Г., Орленко Д. С. Епідеміологія захворюваності на цукровий діабет 2 типу в Україні та світі. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики* : зб. наук. праць щоріч. V Міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., Харків, 30-31 берез. 2017 р. Харків, 2017. С. 344-348.

15. Берштейн Л. М. Диабет, ожирение и онкологическая заболеваемость: риски и антириски. *Сахарный диабет*. 2012. № 4. С. 81–88.

16. Быков И. И., Компанцев Д. В., Привалов И. М. Экстрагирование биологически активных веществ из *Zingiber Officinale Roscoe* в технологии фитопрепаратов (обзор). *Вестник Смоленской гос. мед. академии*. 2017. № 16 (2). С. 170–180.

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

18. Васенда М. М. Сучасний стан виробництва фітопрепаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 4. С. 143-147.

19. Виділення та характеристика інсулінового рецептора плазматичних мембран клітин печінки щурів на моделі діабету 2-го типу / Т. І. Галенова та ін. *Biotechnologia ACTA*. 2014. V. 7, № 3. С. 81-87.

20. Влияние различных вспомогательных веществ из группы смазывающих на технологические характеристики и кинетику растворения таблеток. *Фармацевтические технологии и упаковка. CPhI Worldwide-2017 24-26.10 Frankfurt, Germany. 2017. № 4. С. 42–45.*

21. Во Ван Ким Й., Яковлева А. А., Чьонг С. Н. Оптимальные условия экстракции жгучих веществ из корня имбиря (*zingiber officinale roscoe*). *Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология*, 2016. № 1 (16). С. 26-33.

22. Волотовская, А. В., Козловская Л. Е. Физические факторы в лечении сахарного диабета и его осложнений. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2013. № 2. С. 34 – 42.

23. Вронська Л. В., Тимофтевич Н. З., Єжнед М. А., Барчук О. З. Огляд лікарських рослин, які виявляють гіпоглікемічну активність. *Фармацевтичний часопис*. 2013. Вип. 2. С. 142-148.

24. Габрук Н. Г., Ван Т. Л., Олейникова И. И. Определение интегральной антиоксидантной активности различных экстрактов имбиря с помощью

электрохимического детектирования. *Научные ведомости Белгородского гос. ун-та. Сер: Естественные науки*. 2012. № 19 (9). С. 159-162.

25. Государственный реестр пищевых продуктов и медикаментов Иордании [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.jfda.jo/>

26. Гризодуб А. И., Евтифеева О. А., Проскурина К. И. Особенности фармакопейных подходов к количественному определению лекарственного растительного сырья и суммарных фитопрепаратов. *Фармаком*. 2012. № 3. С. 7–30.

27. Грошовий Т. А., Гурєєва С. М., Демчук М. Б. та ін. Аналіз основних тенденцій із створення таблетованих лікарських препаратів в Україні. *Матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України*, Харків, 13-16 верес. 2016. Харків, 2016. С. 339.

28. Грошовий Т. А., Демчук М. Б., Белей Н. М., Найда Ю. В., Павлюк Б. В. Дизайн експерименту при проведенні досліджень із створення таблетованих лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 2. С. 101-110.

29. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

30. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.

31. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.

32. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua>.

33. Диагностика метаболического синдрома: терапевтическое руководство. *Репродуктивная эндокринология*. 2012. № 6 (8). С. 53 – 55.

34. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. чл.-кор. НАМН України, акад. О. В. Стефанова. К. : Авіценна, 2001. 528 с.

35. Дослідження терапевтичних ефектів введення рекомбінантних молекул ДНК, що містять цільовий ген препроінсуліну людини, на моделях стрептозотоциніндукованого діабету в мишей і щурів / М. Д. Тронько та ін. *Ендокринологія*. 2016. Т. 21, № 4. С. 327–335.

36. Еберле Л. В., Коберник А. О., Кравченко І. А. Аналгетична активність густого екстракту імбиру (*Zingiber officinale*). *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2017. № 4 (50). С. 120–125.

37. Ежнед М. А., Грошовий Т. А., Горошко О. М. Особливості цукрознижувальної дії сухого екстракту з коренів і кореневищ оману високого залежно від дози. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 3. С. 63–65.

38. Ежнед М. А., Тригубчак О. В., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 2. С. 130–135.

39. Емельянов А. С., Голдовский Б. М. Изучение возможного ульцерогенного и местнораздражающего действия теобензамина. *Патология*. 2010. Т. 7, № 1. С. 47–49.

40. Журавель І. О. Імбир лікарський як перспективна рослина для застосування в медицині. *Укр. журн. клінічної та лабораторної медицини*. 2012. № 7 (2). С. 4–9.

41. Иванова Н. В., Кузьмина Т. В. Основные тенденции оптимизации лекарственного обеспечения при сахарном диабете 2 типа. *Вестник Псковского гос. ун-та. Серия: Естественные и физико-математические науки*. 2013. № 2. С. 3–9.

42. Иорданский национальный лекарственный формуляр [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://apps.who.int/>

43. Імбир: джерело рослинних ліків багатосторонньої та поліорганної дії (огляд літератури) / О. І. Волошин, Н. В. Бачук–Понич, Л. О. Волошина та ін. *Фітотерапія. Часопис*. 2012. № 2. С. 19–22.

44. Каджарян В. Г., Капшитарь Н. И. Новое в лечении сахарного диабета 2 типа. *Запорожский мед. журн.* 2014. № 1. С. 74–79.

45. Калмыков С., Калмыкова Ю. Характеристика лекарственных растений, применяемых в фитотерапии сахарного диабета 2-го типа. *Слобожанський науково-спортивний вісник*. 2016. № 3 (53). С. 53–58.

46. Каминский А. В. Сахарный диабет. Часть 3. Инициация лечения СД 2-го типа. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2012. № 5. С. 43–46.

47. Каминский А. В. Сахарный диабет: новые взгляды и старые заблуждения. Часть 4. Современные представления о патогенезе и патогенетической терапии СД 2-го типа. *Международный эндокринологический журнал*. 2012. № 6 (46). С. 50–53.

48. Камінський О. В. Офіційні критерії діагностики цукрового діабету, нормоглікемія і самоконтроль глікемії. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017. Т. 13, № 3. С. 184–190.

49. Кароматов И. Д., Асланова Д. К. Возможности использования препаратов корня имбиря при сахарном диабете (обзор литературы). *Биология и интегративная медицина*. 2019. № 1. С. 78–89.

50. Киселева Т. Л., Тутельян В. А., Кочеткова А. А., Киселева М. А. Интегративные подходы к научно обоснованной фитотерапии сахарного диабета и созданию специализированных пищевых продуктов для больных сахарным диабетом II типа. *Научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2015. № 3. С. 110–120.

51. Кисличенко В. С. Фармакогнозія : базовий підруч. для студ. вищ. фар-мац. навч. закл. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2015. 736 с.

52. Количев І. О., Краснікова Т. О., Кошовий О. М. Дослідження фенольного складу рідкого спиртового екстракту листя чорниці. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2015. № 24 (5). С. 123–127.

53. Компендиум. Лекарственные препараты [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://compendium.com.ua>. (дата обращения: 11.02.2020). Название с экрана.

54. Кондрацкая И. Н. Сахарный диабет 2 типа. Критерии постановки диагноза. Принципы первичной антигипергликемической терапии. *Проблеми ендокринної патології*. 2015. № 2. С. 119–122.

55. Кононенко Н. М., Сорокіна М. В., Чікіткіна В. В. Вплив екстракту імбиру на показники процесу глікозилювання при експериментальному метаболічному синдромі. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конференції, Харків, 14-15 лист. 2017 р. Харків : НФаУ, 2017. С. 109-110.

56. Кононенко Н. М., Чікіткіна В. В., Сорокіна М. В. Вивчення антигліперглікемічних властивостей екстракту імбиру на експериментальній моделі цукрового діабету 2 типу, викликаного дексаметазоном. *Український біофармацевтичний журнал*. 2017. № 5 (52). С. 26–30.

57. 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.

58. Корсун В. Ф., Трумпе Т. Е., Корсун Е. В., Ершов Н. В., Огреніч Н. А. Фитотерапия против диабета. М: Центрполиграф, 2015. 352 с.

59. Куликова Н. В. Имбирь универсальный домашний доктор. М. : РИПОЛ классик, 2011. 64 с.

60. Курило Х. І., Кліщ І. М., Вольська А. С. та ін. Дослідження гіпоглікемічних властивостей сухого екстракту чорниці звичайної. *Медична та клінічна хімія*. – 2016. – Т. 1, № 2. С. 38-41.

61. Кутова О. В., Ковалевська І. В., Кутовий Д. С., Шаповалов О. В., Журавський А.О. Науковий твір «Методика визначення оптимальних параметрів технологічного процесу» № 82707 від 16.11.18.

62. Кучеренко Л. І. Розробка оптимального складу і технології таблеток кардіотрилу методом прямого пресування. *Фармацевтична технологія, біофармація, гомеопатія*. 2014. № 1. С 67–71.

63. Левит Ш., Филиппов Ю. И., Горелышев А. С. Сахарный диабет 2 типа: время изменить концепцию. *Сахарный диабет*. 2013. № 1. С. 91–102.

64. Лупанова И. А. Верещагина О. Ф., Воскобойникова И. В. От фармацевтических ингредиентов к готовым лекарственным средствам. *Фармацевтические технологии и упаковка*. 2017. № 2. С. 11-16.

65. Май-Бритт Ц., Бодо Ф., Михаэль Б. Применение изомальта для таблетирования. *Фармацевтические технологии и упаковка*. 2017. № 2. С. 18-21.

66. Майоров А. Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2011. № 1. С. 35–43.

67. Макарова О. Є. Фармацевтична упаковка та забезпечення якості лікарських засобів. *Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту* : матеріали III наук.-практ. Internet-конф. з міжнар. участю, 15 квіт. 2016 р. Х. : НФаУ, 2016. С. 92–93.

68. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін. Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2008. 368 с.

69. Михайловська Н. С., Міняйленко Л. Є. Алгоритм діяльності сімейного лікаря при основних ендокринних захворюваннях : навч.-метод. посіб. для студентів VI курсу мед. ф-ту спец. «Лікувальна справа», «Педіатрія» за прогр. навч. дисц. «Загальна практика – сімейна медицина». Запоріжжя : ЗДМУ, 2019. – 148 с.

70. Мишарина Т. А., Алинкина Е. С., Фаткуллина Л. В. Оценка антирадикальных свойств компонентов корня имбиря. *Химия растительного сырья*. 2013. № 1. С. 183–189.

71. Мокрий В. Я., Зяблицев С. В., Борис Р. М. Нарушения системы перекисного окисления липидов при сахарном диабете 2-го типа. *Международный эндокринологический журнал*. 2015. № 7 (71). С. 41–44.

72. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : настанови з якості / М. Ляпунов, О. Безугла, Н. Тахтаулова та ін. Вид. офіц. К. : Міністерство охорони здоров'я України, 2016. 357 с.

73. Николаев К. Ю., Байрамова С. С., Цыганкова О. В., Лифшиц Г. И. Эндотелийзависимая сосудистая реактивность при сахарном диабете 2 типа. *Клиническая практика*. 2017. № 4. С. 61-65.

74. Новицька А. В. Сучасні підходи до профілактики та лікування пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу на рівні первинної ланки надання медичної допомоги, особливості медикаментозної терапії. *Ліки України*. 2016. № 3 (199). С. 60–70.

75. Нормативні документи МОЗ України. Стандартизація фармацевтичної продукції. К.: МОЗ України, 2012. 728 с.

76. О Рубан. А., Колісник Т. Є., Сліпченко Г. Д., Ковалевська І. В. Вивчення технологічних властивостей сухого екстракту для розробки нового протидіабетичного препарату. *Фармхімія та фармакогнозія*. 2015. № 5. С. 218-222.

77. Определение биологически активных веществ в сухом экстракте имбиря лекарственного (*Zingiber officinale* Roscoe) / О. Ю. Щепочкина, Н. Б. Демина, А. А. Жогова, М. Н. Анурова и др. *Разработка и регистрация лекарственных веществ*. 2015. № 2. С. 160–166.

78. Основные подходы к изучению стабильности лекарственных средств: отечественный и международный опыт / И. В. Сакаева, Н. Д. Бунятян, Е. Л. Ковалева и др. *Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал*. 2013. № 3. С. 8-11.

79. Паньків В. І. Нові рекомендації Американської діабетичної асоціації 2018 року з діагностики та лікування цукрового діабету. *Международ. эндокринологический журн.* 2018. Т. 14, № 1. С. 93–98.

80. Паньків В. І. Цукровий діабет: визначення, класифікація, епідеміологія, фактори ризику. *Международ. эндокринологический журн.* 2013. № 7. С. 95–104.

81. Паньків В. І., Хуторська Л. А. Ризик загальної і серцево-судинної смертності, основних серцево-судинних подій у хворих на цукровий діабет 2-го типу залежно від вибору терапії після встановлення діагнозу. *Буковинський мед. вісник.* 2013. № 1 (65). С. 80–85.

82. Пигаревский П. В., Архипова О. Ю., Денисенко А. Д. Иммуногистохимическое обнаружение модифицированных липопротеинов в атеросклеротических поражениях аорты человека. *Медицинская иммунология.* 2006. Т. 8, № 5-6. С. 637-644.

83. Підбір кількісного складу допоміжних речовин при створенні таблеток «Ангіолін» / І. А. Мазур, Л. І. Кучеренко, О. С. Бідненко та ін. *Фармацевтична технологія, біофармація, гомеопатія.* 2016. № 4. С. 12–15.

84. Розробка методик ідентифікації і кількісного визначення 6-гінгеролу у складі таблеток з сухим екстрактом імбиру лікарського: магістр. робота / О. В. Гвоздик ; кер. В. О. Грудько ; НФаУ, Каф. фармац. хімії. Харків : [б. и.], 2020. 48 с.

85. Рубан Е. А., Валид Ахмад Алхалаф Малек, 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.

86. Рубан Е. А., Валид Ахмад Алхалаф Малек, Гербина Н. А. Целесообразность использования изомальтов при разработке таблеток сахаросни-

жающего действия. *Перспективы развития биологии, медицины и фармации : материалы VI Междунар. науч. конф. молодых ученых и студентов*, г. Шымкент, 7-8 дек. 2018 г. С. 11.

87. Рубан Е. А., Колисник Т. Е., Слипченко Г. Д. Перспективы создания противодиабетических препаратов на основе полифенолов: механизмы гипогликемического действия и фармакокинетика. *Annals of Mechnikov Institute*. 2015. № 4. С. 17–24.

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

89. Рубан О. А., Малиновська С. А., Аль-Тавайті Мурад, Мазурець С. І. Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження. *Фітотерапія*. 2012. № 2. С. 63–65.

90. Рубан О. А., Перцев І. М., Куценко С. А., Маслій Ю. С. Допоміжні речовини у виробництві ліків: навчальний посібник для студентів вищих фармацевтичних навчальних закладів / за ред. І. М. Перцева // Харків : Золоті сторінки – 2016. – 720 с.

91. Рыболовлев Ю. Р., Сидяров Д. П., Афонин Н. И. Прогностическая оценка безопасности веществ для человека по константам их биологической активности. *Токсикологические аспекты безопасности готовых лекарственных форм*: тез. докл. науч. конф. Москва, 16-18 дек. 1981 г. М., 1981. С. 9–10.

92. Селимзянова Л. Р., Вишнёва Е. А., Федосеенко М. В., Промышлова Е. А. Фитотерапия: современное состояние вопроса. *Педиатрическая фармакология*. 2016. № 13 (5). С. 488–493.

93. Сокурено І. А. Актуальні напрямки розробки фармацевтичної упаковки. *Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 25 січ. 2020 р. – Харків : Вид-во «Оригінал», 2020. – С. 154.

94. Сорокіна М. В., Кононенко Н. М., Чікіткіна В. В. Вплив сухого екстракту імбиру на функціональну активність шлунково-кишкового тракту. *Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф., Харків, 28-29 берез. 2018 р. Х.: НФаУ, 2018. Т. 2. С. 272.

95. Сорокіна М. В., Кононенко Н. М., Чікіткіна В. В. Вплив сухого екстракту імбиру на ліпідний обмін золотавих хом'ячків з експериментальним метаболічним синдромом. *Advances of science: the international scientific conference, Czech Republic, Karlovy Vary –Ukraine, Kyiv, 28 September 2018*. Р. 1704–1708.

96. Сорокіна М. В., Кононенко Н. М., Чікіткіна В. В. Дослідження впливу сухого екстракту імбиру на гістологічний стан підшлункової залози щурів за умови цукрового діабету 2 типу, обумовленого введенням дексаметазону. *Advances of science: the international scientific conference, Czech Republic, Karlovy Vary –Ukraine, Kyiv, 1 June 2018*. Р. 60–62.

97. Суслик Г. І., Капустинська О. С., Гирявенко О. Я. Роль макро- та мікроелементів у патогенезі цукрового діабету 2-го типу. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2014. №. 2 (47). С.19-24.

98. Технологія ліків промислового виробництва / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. І. Сайко та ін. Х. : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.

99. Технологія ліків промислового виробництва / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. І. Сайко та ін. Х. : НФаУ : Оригінал, 2013. Ч. 2. 638 с.

100. Ткаченко В. І., Видиборець Н. В., Коваленко О. Ф. Аналіз поширеності та захворюваності на цукровий діабет і його ускладнення серед населення України та у Київській області за 2004–2013 рр. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2014. № 2. С. 177–182.

101. Ткаченко О. В. Особливості реагування на захворювання у хворих на цукровий діабет 2-го типу залежно від ступеня його тяжкості. *Медицинская психология*. 2017. № 1. С. 27-30.

102. Триголосова И. В. Стероид-индуцированный сахарный диабет. *Русский медицинский журнал*. 2016. № 1. С. 54–56.
103. Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ; ред. рада: В. П. Черних (голова), І. М. Перцев; ред.-упоряд.: С. В. Андрущенко, С. А. Нежуріна, Д. В. Литкін. Вид. 3-тє, доп. К.: МОРІОН, 2016. 1952 с.
104. 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.
105. 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. № a 201910025 ; заявл. 27.09.2019 ; опубл. 25.05.2020, Бюл. № 10.
106. Фитотерапия против диабета. Травы жизни / Корсун В. Ф. [и др.]. Москва : ЗАО «Издательство Центрполиграф», 2016. С 190.
107. Фітотерапія: сучасні тенденції до використання в лікарській практиці та перспективи подальшого розвитку / В. А. Туманов, В. В. Поканевич, Т. П. Гарник, В. М. Фролов та ін. *Фітотерапія. Часопис*. 2012. № 1. С. 4–11.
108. Хаджиева З. Д., Кузнецов А. В., Бирюкова Д. В. Технологические аспекты использования вспомогательных веществ в производстве лекарственных препаратов. *Фундаментальные исследования*. 2012. № 5. С. 436–440.
109. Хотим Е. Н., Жигальцов А. М. Некоторые аспекты современной фитотерапии. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2016. № 3. Р. 136–140.
110. Христич Т. М. Метаболічний синдром – які механізми задіяні у процесах порушення вуглеводного і ліпідного обміну? *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 2 (94). С. 126-132.

111. Хуторська Л. А. Динаміка поширеності та ризик розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2013. № 3. С. 35-40.

112. Цаль О. Я., Лисюк Р. М. Застосування лікарських рослин при цукровому діабеті. *Квіти України*. 2018. № 5 (165). С. 26–32.

113. Цепок М. Б., Фитцшинг Б., Блэк М. Применение изомальта для таблетирования. *Фармацевтические технологии и упаковка*. 2017. № 2. С. 18–21.

114. Чікіткіна В. В., Кононенко Н. М. Вивчення сенсibiliзувальних властивостей нового антидіабетичного засобу сухого екстракту імбиру. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, Харків, 19-20 верес. 2019 р. : у 2 т. – Харків : НФаУ, 2019. Т. 2. С. 271-272.

115. Чікіткіна В. В., Кононенко Н. М. Сорокіна М. В. Вплив сухого екстракту імбиру на ступінь окиснювальної модифікації білків при експериментальному метаболічному синдромі. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : тези доп. І наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, Харків, 18 жовт. 2018 р. – Х. : НФаУ, 2018. С. 262.

116. Чоудхари Й., Редди У. Монсуур Ф. Силикагели Syloid® FP – вспомогательные вещества в производстве таблеток. *Фармацевтические технологии и упаковка*. 2016. № 2. С. 42-47.

117. Шевіна В. Л., Хохленкова Н. В., Борщевська М. І., Коноваленко В. А. Дослідження стабільності таблеток «Уронефрон». *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2017. № 4 (52). С. 29-34.

118. Шуба Н. М., Воронова Т. Д., Хамбір Т. С. Вивчення ефективності та безпеки екстракту кореня імбиру в лікуванні хворих з гонартрозом. *Лікарська справа. Врачебное дело*. 2016. № 5-6. С. 116-122.

119. Шуба Н. М., Воронова Т. Д., Хамбір Т. С. Вивчення ефективності та безпеки екстракту кореня імбиру у лікуванні хворих з болем у нижній частині спини. *Сімейна медицина*. 2016. № 4. С. 101-106.

120. Шустов, С. Б. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. 272 с.

121. Юрьева О. А., Тригубчак О. В., Гуреева С. Н. Изучение зависимости показателей качества таблеток амлодипина с валсартаном от количеств вспомогательных веществ с использованием метода регрессионного анализа. *Вестник фармации*. 2017. №3 (77). С. 39–46.

122. 6-Gingerol isolated from ginger attenuates sodium arsenite induced oxidative stress and plays a corrective role in improving insulin signaling in mice / D. Chakraborty, A. Mukherjee, S. Sikdar, A. Paul et al. *Toxicol Lett*. 2012. Vol. 210. P. 34–43.

123. Active components of ginger potentiate β -agonist-induced relaxation of airway smooth muscle by modulating cytoskeletal regulatory proteins / E. A. Townsend, Y. Zhang, C. Xu, R. Wakita [et al.]. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol*. 2014, Vol. 50 (1). P. 115-124.

124. Akinyemi O., Oyewole S. O., Jimoh K. A. Medicinal plants and sustainable human health: a review. *Horticulture International Journal*. 2018. Vol. 2 (4). P. 194–195.

125. Al-Ghamdi, A. A. M. Shahat A. A. Antioxidant, hypoglycemic and anti-diabetic activities of *Ziziphus spina-christi* (L) Willd (Rhamnaceae) leaf extract. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2017. Vol. 16 (11). P. 2601–2610.

126. 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.

127. 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.

128. 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.

129. 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. С. 74-75.

130. Alkhalaf Malek Walid Ahmad, Ruban O. A., Herbina N. A. Possible pathogenetic mechanisms of medicinal plants' hypoglycemic action in diabetes mellitus (literature review). *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. internet-конф., Харків, 26-27 листоп., 2020. Харків: НФаУ, 2020. С. 6-7.

131. 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.

132. An overview: ginger, a tremendous herb / M. Shoaib, A. Shehzad, M. S. Butt, M. Saeed et al. *The J. of Global Innovations in Agricultural and Social Sci*. 2016. № 4 (4). P. 172–187.

133. Antioxidant activities of ginger extract and its constituents toward lipids / W. Si, Y. P. Chen, J. Zhang, Z. Y. Chen et al. *Food Chem*. 2018. Vol. 239. P. 1117–1125.

134. Antioxidant and gastroprotective actions of butanol fraction of *Zingiber officinale* against diclofenac sodium-induced gastric damage in rats / W. Saiah et.al. *Journal of Food Biochemistry*. 2018. P. 1–12.

135. Application of box-behnken design to formulate and optimize multipolymeric fast dissolving film of rizatriptan benzoate / D. M. Mehta, D. J. Dave, D. V. Dadhaniya, P. K. Shelat et. al. *Asian J Pharm*. 2014. Vol. 8. P. 38-45.

136. Azimietal P. Effect of cinnamon, cardamom, saffron and ginger consumption on blood pressure and a marker of endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled clinicaltrial. *Blood Press*. 2016. Vol. 25. P. 133–140.

137. Bak M. J., Ok S., Jun M., Jeong W. 6-shogaol-rich extract from ginger up-regulates the antioxidant defense systems in cells and mice. *Molecules*. 2012. Vol. 17 (7). P. 8037-8055.

138. Bansode T. S., Salalkar, B. K. Phytotherapy: Herbal medicine in the management of Diabetes mellitus. *Plant Science Today*. 2017. Vol. 4 (4). P. 161–165.

139. Barrios-Vazquez S. C., Villafuerte-Robles L. Functionality of GalenIQ 721 as excipient for direct compression tablets. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2013. Vol. 3 (04). P. 8-19.

140. Brown D., Ferry Swainson K. *Ginger*. London : Carlton Books, 1999. 80 p.

141. Comparative antioxidant and anti-inflammatory effects of 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol and 6-shogaol / S. Dugasani, M. R. Pichika, V. D. Nadasarajah, M. K. Balijepalli, S. Tandra [et al.]. *J. Ethnopharmacol*. 2010. № 127 (2). C. 515–20.

142. Council of Europe. *European Pharmacopoeia*, 9th edition, Strasbourg: Council of Europe, 2016.

143. Derosa G., Maffioli P. α Glucosidase inhibitors and their use in clinical practice. *Archives of Medical Science*. 2012. Vol. 8. P. 899-906.

144. Development of spectrophotometric methods of phenolic compounds quantitation in terms of 6-gingerol in tablets on the basis of dry ginger extract.

Malek W. A. Alkhalaf, V. O. Grudko, O. A. Ruban, N. A. Herbina, O. V. Gvozdik. *Вісник фармації*. 2020. № 2 (100). С. 20-24.

145. Edible ginger-derived nanoparticles: A novel therapeutic approach for the prevention and treatment of inflammatory bowel disease and colitis-associated cancer / M. Zhang, E. Viennois, M. Prasad, Y. Zhang [et al.]. *Biomaterials*. 2016. Vol. 101. P. 321–340.

146. Effect of enteral feeding with ginger extract in acute respiratory distress syndrome / Z. V. Shariatpanahi, M. Mokhtari, F. A. Taleban, F. Alavi [et al.]. *J. Crit. Care*. 2013. Vol. 28 (2). P. 217-223.

147. Effects of ginger and its constituents on airway smooth muscle relaxation and calcium regulation / E. Townsend, M. E. Siviski, Y. Zhang, C. Xu [et al.]. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol*. 2013. Vol. 48 (2). P. 157–63.

148. Effects of gingeron serum glucose, advanced glycation end products and inflammation in peritoneal dialysis patients / H. Imani, H. Tabibi, I. Najafi, S. Atabak et al. *Nutrition*. 2015. Vol. 31. P. 703–707.

149. Forbes J. M., Cooper M. E. Mechanisms of diabetic complications. *Physiological reviews*. 2013. Vol. 93 (1). P. 137-188.

150. Garlapati V. K., Lakshmishri R. Utilization of response surface methodology for modeling and optimization of tablet compression process. *J Young Pharm*. 2017. Vol. 9 (3). P. 417-21.

151. Ginger and its pungent constituents non-competitively inhibit activation of human recombinant and native 5-HT₃ receptors of enteric neurons / J. Walstab, D. Krüger, T. Stark, T. Hofmann [et al.]. *Neurogastroent. Motil*. 2013. Vol. 25. P. 439–447.

152. Ginger extract prevents high-fat diet-induced obesity in mice via activation of the peroxisome proliferator-activated receptor delta pathway / K. Misawa, K. Hashizume, M. Yamamoto, Y. Minegishi [et al.]. *J. Nutr. Biochem*. 2015. Vol. 26. P. 1058–1067.

153. Gingerenone A, a polyphenol present in ginger, suppresses obesity and adipose tissue inflammation in high-fat diet-fed mice / S. Suk, G. T. Kwon, E. Lee, W. J. Jang [et al.]. *Mol. Nutr. Food Res.* 2017. Vol. 61. P. 139-160.
154. Governa P., Bains G., Borgonetti V., Cettolin G. Phytotherapy in the Management of Diabetes: A Review. *Molecules*. 2018. Vol. 23 (1), P. 105–127.
155. Hermansen K., Mortensen L. S., Hermansen M. L. Combining insulins with oral antidiabetic agents: effect on hyperglycemic control, markers of cardiovascular risk and disease. *Vasc HealthRiskManag.* 2008. Vol. 4, № 3. P. 561–574.
156. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb.* 2018. Vol. 25 (9). C. 771–782.
157. International diabetes federation Diabetes Atlas – 8th edition <http://www.diabetesatlas.org>.
158. Jalal B. Z., Nasroallah M. K. Physiological and pharmaceutical effects of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) as a valuable medicinal plant. *Euro. J. Exp. Bio.* 2014. Vol. 4 (1). P. 87–90.
159. Jodríguezm-Saldaña J. The Diabetes Textbook Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues. Switzerland AG: Springer Nature, 2019. 1014 p.
160. Jung U. J., Choi M. S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *International journal of molecular sciences*. 2014. Vol. 15 (4). P. 6184-6223.
161. Karimi A., Majlesi M., Rafieian-Kopaei M. Herbal versus synthetic drugs; beliefs and facts. *Journal of Nephro pharmacology*. 2015. Vol. 4. P. 27–30.
162. Khalid S., Nahla B., Salini S. J. Variation in Macro and Trace Elements in Progression of Type 2 Diabetes. *The Scientific World Journal*. 2014. P. 591-600.

163. Kononenko N. M., Chikitkina V. V., Sorokina M. V., Ostapets M. O. The effect of the Ginger dry extract on the indicators of the carbohydrate metabolism under conditions of the experimental metabolic syndrome in Syrian golden hamsters. *Вісник фармації*. 2018. № 1 (93). С. 49-53.

164. Kononenko N., Sorokina M., Larianovska J., Chikitkina V. Impact of dry extract of ginger on morphological state of pancreas of Syrian golden hamsters on the background of hypercalorium diet. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2018. Т. 14, № 4. С. 38–44.

165. Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2013. Vol. 13 (3). P. 368.

166. Mahmoud R. H., Elnour W. A. Comparative evaluation of the efficacy of ginger and orlistat on obesity management, pancreatic lipase and liver peroxisomal catalase enzyme in male albino rats. *Eur. Rev. Med. Pharmacol.* 2013. Vol. 17. P. 75–83.

167. 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. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 3 (60). С. 23-28.

168. Manoria P Inamdar S K umar R. Hepatobiliary dysfunction in Type 2 diabetes mellitus. *J. Family Med Prim Care*. 2017. Vol. 6. № 3. С. 563 567.

169. Masoumian M. , Zandi M. Antimicrobial activity of some medicinal plant extracts against multidrug resistant bacteria. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*. 2017. Vol. 19 (11). P. e10080.

170. Metabolites of ginger component [6]-shogaol remain bioactive in cancer cells and have low toxicity in normal cells: chemical synthesis and biological evaluation / Y. Zhu, R. F. Warin, D. N. Soroka, H. Chen [et al.]. *PLoS One*. 2013. Vol. 8 (1). e54677.

171. 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.

172. Mosimah C. I., Murray P. J., Simpkins J. W. Not All Clots Are Created Equal: A Review of Deficient Thrombolysis with Tissue Plasminogen Activator (tPA) in Patients with Metabolic Syndrome. *Int J Neurosci*. 2018. № 22. P. 1–18.

173. Nair A. B., Jacob S. A. Simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J. Basic Clin. Pharm.* 2016. № 7. P. 27–31.

174. Narhe S., Kshirsagar S. S., Patil V. S. Review on Medicinal Herbs Used for Diabetes. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018. Vol. 10 (8). P. 224–228.

175. Nassan M. A., Mohamed E. H. Immunopathological and antimicrobial effect of black pepper, ginger and thyme extracts on experimental model of acute hematogenous pyelonephritis in albino rats. *Int. J. Immunopath. Ph.* 2014. Vol. 27. P. 531–541.

176. Nazim M., Mehdiyeva N. P., Lyle E. C. Medicinal Plants Used in Traditional Medicine of the Caucasus and North America. *Journal of Medicinally Active Plants*. 2015. Vol. 4 (3). P. 42–66.

177. Oral hypoglycemic drugs: Pathophysiological basis of their mechanism of action / B. Lorenzati, C. Zucco, S. Miglietta, F. Lamberti et al. *Pharmaceuticals*. 2010. Vol. 3, № 9. P. 3005-3020.

178. Pankiv V. I. Laboratory Diagnosis of Carbohydrate Metabolism Disorders. Diagnosis Algorithm in Hyperglycemic States. *International Journal of endocrinology*. 2014. № 3 (59). P. 69-72.

179. Preventative effect of Zingiber officinale on insulin resistance in a high-fat high-carbohydrate diet-fed rat model and its mechanism of action / Y. Li, V. H. Tran, B. P. Kota, S. Nammi [et al.]. *Basic Clin. Pharmacol.* 2014. Vol. 115. P. 209–215.

180. Protective and therapeutic potential of ginger (Zingiber officinale) extract and [6]-gingerol in cancer: A comprehensive review / R. M. Lima, A. C. Reis, A. P. Menezes, J. V. Santos et al. *Phytother Res*. 2018. Vol. 32 (10). P. 1885–1907.

181. Protective effects of Ginger (*Zingiber officinale*) Extract against Diabetes-Induced Heart Abnormality in Rats / B. Ilkhanizadeh A. Shirpoor, M. Khadem Ansari, S. Nemati et al. *Diabetes Metab J.* 2016. Vol. 40, № 1. P. 46–53.
182. Research: Epidemiology Time trends in diabetes mellitus in Jordan between 1994 and 2017 / K. Ajlouni, A. Batieha, H. Jaddou, Y. Khader et al. *Diabetic Medicine.* 2019. P. 1–7.
183. Rowe R. C., Sheskey P. J., Cook W. G., Fenton M. E. Handbook of Pharmaceutical Excipients – 7th ed. *Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association*, 2012. 1033 p.
184. 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.
185. Rybachuk V. D. The choice of the quantitative composition of excipients when creating the natural zeolite paste. *Вісник фармацевти.* 2018. № 3 (95). P. 39–43.
186. Sampath C., M. R Rashid., Sang S., Ahmedna M. Specific bioactive compounds in ginger and apple alleviate hyperglycemia in mice with high fat diet-induced obesity via Nrf2 mediated pathway. *Food Chem.* 2017. Vol. 226. P. 79–88.
187. Shidfar F., Rajab A., Rahideh T., Khandouzi N., Hosseini S., Shidfar S. The effect of ginger (*Zingiber officinale*) on glycemic markers in patients with type 2 diabete. *Journal of complementary and integrative medicine.* 2015. № 12. P. 165-170.
188. Taylor R. Type 2 diabetes: Etiology and reversibility. *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36. P. 1047-1055.
189. The effect of a standardized ginger extract on chemotherapy-induced nausea-related quality of life in patients undergoing moderately or highly emetogenic chemotherapy: A double blind, randomized, placebo controlled trial / W. Marx, A. L McCarthy, K. Ried, D. McKavanagh [et al.]. *Nutrients.* 2017. Vol. 9. P. 1-13.

190. The ginger component 6-shogaol prevents TNF- α -induced barrier loss via inhibition of PI3K/Akt and NF- κ B signaling / J. Luettig, R. Rosenthal, I. M. Lee, S. M. Krug [et al.]. *Mol. Nutr. Food Res.* 2016. Vol. 60. P. 2576–2586.
191. USP Pharmacists Pharmacopoeia. II ed. Rockville: The United State Pharmacopoeia, inc., 2008. 1519 p.
192. Van Breemen R. B., Tao Y., Li W. Cyclooxygenase-2 inhibitors in ginger (*Zingiber officinale*). *Fitoterapia*. 2011, № 82 (1). C. 38-43.
193. Yokoi N. Epigenetic dysregulation in pancreatic islets and pathogenesis of type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Investigation*. 2018. Vol. 9. P. 475-477.
194. Zha B. S., Zhou H. ER stress and lipid metabolism in adipocytes. *Biochemistry research international*. 2012. P. 1-9.
195. Zhang G., Nitteranon V., Chan L. Y., Parkin K. L. Glutathione conjugation attenuates biological activities of 6-dehydroshogaol from ginger. *Food Chem.* 2013. vol. 140, P. 1–8.
196. Zheng Y., Ley S. H., Hu F. B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018. № 14. P. 88–98.
197. *Zingiber officinale* ameliorates allergic asthma via suppression of Th2-mediated immune response / A. M. Khan, M. Shahzad, M. B. Raza Asim, M. Imran [et al.]. *Pharm. Biol.* 2015. Vol. 53. P. 359–367.

ДОДАТКИ

Додаток А

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., Гербіна 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-доповідей

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* : материалы VI Междунар. науч. конф. молодых ученых и студентов, 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* : материалы XIII науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с междунар. участием, посвящ. «Году развития туризма и народных ремесел», 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. участю, 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. участю, присвяч. 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, 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* : 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.

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. XXIV Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 20 квітня 2017 року, форма участі – публікація тез).

2. III Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 14-15 листопада 2017 року, форма участі – публікація тез).

3. XIII науково-практичній конференції молодих вчених і студентів ТДМУ ім. Абуалі ібні Сіно з міжнародною участю «Медицинская наука: новые возможности» (Душанбе, 27 апреля 2018 року, форма участі – публікація тез).

4. VI міжнародній науковій конференції молодих вчених і студентів «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Шымкент, 7-8 декабря 2018 року, форма участі – публікація тез).

5. III міжнародній науково-практичній internet-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 26-28 листопада 2018 року, форма участі – публікація тез).

6. науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (Харків, 19-20 вересня 2019 року, форма участі – публікація тез).

7. V всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 30-31 травня 2019 р).

8. науково-практичній internet-конференції «Питання клінічної фармакології та клінічної фармації» (Харків, 22-23 жовтня 2019 року, форма участі – публікація тез).

9. XXVII міжнародній науково-практичній конференції молодих учених та студентів «Topical issues of new medicines development» (Харків, 8-10 квітня 2020 року, форма участі – публікація тез).

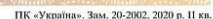
10. Міжнародній науково-практичній конференції «Науковий підхід до сфери практичної косметології: актуальні питання й тренди» (Харків, 11 березня 2020 р року, форма участі – публікація тез).

Додаток Б



Додаток В





Додаток Д**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Наказ Міністерства охорони
Здоров'я України

№ _____

Реєстраційне посвідчення

№ _____

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

(Проект)

ІМВІТАВ

ІМБІТАБ

таблетки з екстрактом імбиру лікарського 300 мг
для лікування цукрового діабету другого типу

№ 10×3 в стрипах в пачках

УПАКОВКА

По 10 таблеток в контурну безчарункову пакування (стрип) з матеріалу на основі фольги марки Ф 0,018 за ТУ у 27.4-14022407-007:2007 виробництва фірми АТ «Технологія», м. Суми, Україна.

Три стрипи (№ 10×3) разом з інструкцією для медичного застосування із паперу етикеткового за ГОСТ1301-81 або 12303-80.

Групова і транспортна тара відповідно до ГОСТ 12301-2006.

МАРКУВАННЯ

На стрипі українською мовою вказують: «Україна», ПАТ ХФЗ «Червона зірка» товарний знак, назву препарату (додатково англійською мовою) кількість таблеток в пакуванні, номер реєстраційного посвідчення, номер серії, термін придатності.

На пачках та етикетках групової тари українською мовою вказують: «Україна», ПАТ ХФЗ «Червона зірка» товарний знак та адресу виробника, назву препарату (додатково англійською мовою), кількість таблеток в пакуванні, вміст діючих речовин в одній таблетці в міліграмах, «Застосовувати за призначенням лікаря», умови зберігання, номер реєстраційного посвідчення, номер серії, термін придатності, штриховий код.

Додатково на пачці вказують: перелік допоміжних речовин, «Зберігати в недоступному для дітей місці», «Не застосовувати після закінчення терміну придатності», умови відпуску – «Без рецепта».

Транспортне маркування відповідно до ГОСТ 14192-96, ДСТУ ISO 780-2001.

ЗБЕРІГАННЯ

В сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25°C.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

Виконавчий директор з наукової
діяльності ПАТ ХФЗ «Червона зірка»,



С. А. Куценко

25 лютого 2020 р.

Додаток Е



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи Запорізького державного медичного університету,
доктор медичних наук, професор

В.А. Візір

« 14 » 05 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу та технології таблеток цукрознижуючої дії з екстрактом імбиру лікарського.

(назва пропозиції для впровадження)

Ким запропоновано, адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, м. Харків.

Автори: аспірант Алхалаф Малек Валід Ахмад, професор Рубан О. А.

Джерела інформації.

- Alkhalaf M. V. Studies of Physico-Chemical and Pharmacological Properties of Zingiber Officinale Dry Extract / M. V. Alkhalaf, O. A. Ruban, N. A. Gerbina, Ju. S. Masliy // Journal of Pharmaceutical Science and Research. – 2018. – Vol. 10 (1). – P. 5-7.
- Alkhalaf Malek. Selection of a filler for tablets manufactured with direct compression method containing dry ginger extract / Malek Alkhalaf, Olena Ruban, Natalia Gerbina // EUREKA: Health Sciences. – 2019. – Vol. 3. – P. 26-34.
- Alkhalaf Malek Walid Ahmad. Optimization of tablet formulation containing ginger dry extract / Malek Walid Ahmad Alkhalaf, O. A. Ruban, O. V. Kutova, N. A. Gerbina // Current Issues In Pharmacy And Medicine Science. – 2020. – Vol. 33 (2). – P. 90-93.

Впроваджено: У навчальний процес кафедри технології ліків при вивченні теми з промислової технології лікарських засобів «Виробництво твердих лікарських засобів» згідно протоколу № 1 засідання кафедри від 31.08.2020 р.

Термін впровадження: на протязі 2020 року.

Ефективність впровадження: Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри

технології ліків,

доктор фармацевтичних наук, професор

В.В.Гладишев



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Теоретичне та експериментальне обґрунтування створення таблеток цукрознижуючої дії з екстракту імбиру лікарського

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. Виконавці: д. фарм. н., проф. О. А. Рубан; асп. Малек Валід Ахмад Алхалаф

3. **Джерела інформації:**

3.1. Alkhalaf M. Studies of Physico-Chemical and Pharmaco-Technological Properties of Zingiber Officinale Dry Extract / M. V. Alkhalaf, O. A. Ruban, N. A. Gerbina, Ju. S. Masliy // Journal of Pharmaceutical Science and Research. – 2018. – Vol. 10 (1). – P. 5-7.

3.2. Алхалаф М. В. Експериментальне обґрунтування вибору гіпоглікемічної дози сухого екстракту імбиру на нормоглікемічних щурах / Н. М. Кононенко, В. В. Чікіткіна, М. В. Сорокіна, М. В. Алхалаф // Фармацевтичний журнал. – 2018. – № 1-2. – С. 68 – 75.

3.3 Alkhalaf M. Substantiation of auxiliary substances of in the composition of tablets with dry extract of zingiber officinale / Malek Walid Ahmad Alkhalaf, O. A. Ruban, O. V. Kutova, N. A. Herbina // Біофармацевтичний журнал. – 2019. – № 3. – С. 23-28.

4. **Ким і коли впроваджено:**

Кафедра технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; з 12.05.2020 р.

5. **Форма впровадження:**

У навчальний процес кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (лекційний курс, дипломні роботи) при вивченні теми з промислової технології лікарських засобів: «Таблетки».

6. **Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.		
Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.		

Відповідальний за впровадження

доц. К. Ф. Ващенко

Зав. кафедри технології ліків і біофармації
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького.

доц. С. Б. Білоус

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи ІФНМУ

проф. Вакалюк І.П.
«22» _____ 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу та технології таблеток цукрознижуючої дії з екстрактом імбиру лікарського.

(назва пропозиції для впровадження)

Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Національний фармацевтичний університет, м. Харків.

Автори: аспірант Алхалаф Малек Валід Ахмад, професор Рубан О. А.

Джерела інформації.

- Alkhalaf M. V. Studies of Physico-Chemical and Pharmaco-Technological Properties of Zingiber Officinale Dry Extract / M. V. Alkhalaf, O. A. Ruban, N. A. Gerbina, Ju. S. Masliy // Journal of Pharmaceutical Science and Research. – 2018. – Vol. 10 (1). – P. 5 - 7.
- Alkhalaf Malek. Selection of a filler for tablets manufactured with direct compression method containing dry ginger extract / Malek Alkhalaf, Olena Ruban, Nataliia Gerbina // EUREKA: Health Sciences. – 2019. – Vol. 3. – P. 26 - 34.
- Alkhalaf Malek Walid Ahmad. Optimization of tablet formulation containing ginger dry extract / Malek Walid Ahmad Alkhalaf, O. A. Ruban, O. V. Kutova, N. A. Herbina // Current Issues In Pharmacy And Medicine Science. – 2020. – Vol. 33 (2). – P. 90 - 93.

Впроваджено: У навчальний процес кафедри фармації при вивченні тем з розділу «Фармацевтична технологія» для провізорів-інтернів згідно протоколу № 1 засідання кафедри фармації від 28.08.2020 р.

Термін впровадження: 2020-2021 н.р.

Ефективність впровадження: Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

Зав. кафедри фармації

Івано-Франківського національного
медичного університету

д.фарм.н., професор Грицик А. Р.

Продовж. дод. Е

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи та інновацій
 Національного медичного університету
 імені О.О. Богомольця,
 професор Земсков С.В.

« 14 » 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу та технології таблеток цукрознижуючої дії з екстракту імбиру лікарського.

(назва пропозиції для впровадження)

Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Національний фармацевтичний університет, м. Харків.

Автори: аспірант Алхалаф Малек Валід Ахмад, професор Рубан О. А.

Джерела інформації.

- Alkhalaf M. V. Studies of Physico-Chemical and Pharmaco-Technological Properties of Zingiber Officinale Dry Extract / M. V. Alkhalaf, O. A. Ruban, N. A. Gerbina, Ju. S. Masliy // Journal of Pharmaceutical Science and Research. – 2018. – Vol. 10 (1). – P. 5-7.
- Alkhalaf M. Selection of a filler for tablets manufactured with direct compression method containing dry ginger extract / M. Alkhalaf, O. Ruban, N. Gerbina // EUREKA: Health Sciences. – 2019. – Vol. 3. – P. 26-34.
- Алхалаф М. В. Експериментальне обґрунтування вибору гіпоглікемічної дози сухого екстракту імбиру на нормоглікемічних щурах / Н. М. Кононенко, В. В. Чікіткіна, М. В. Сорокіна, М. В. Алхалаф // Фармацевтичний журнал. – 2018. – № 1-2. – С. 68 – 75.

Впроваджено: У навчальний процес кафедри аптечної та промислової технології ліків при вивченні теми з промислової технології лікарських засобів «Виробництво твердих лікарських засобів» згідно протоколу № 2 засідання кафедри від 08.09.2020р.

Термін впровадження: 2020 рік.

Ефективність впровадження: Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

Завідувач кафедри аптечної та промислової технології ліків

НМУ імені О.О. Богомольця,

д.фарм.н., доц.

Ж. М. Полова

Відповідальний за навчально-методичну роботу
 кафедри аптечної та промислової
 технології ліків, к.ф.н.

О. М. Глущенко

Відповідальний за впровадження, к.ф.н.

Н. О. Козіко

Продовж. дод. Е



ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково-педагогічної
роботи Національного
фармацевтичного університету
проф. Володимирова І.М. *[signature]*
09 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** теоретичне та експериментальне обґрунтування створення таблеток цукрознижуючої дії з екстрактом імбиру лікарського.
(назва пропозиції для впровадження)

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. Виконавці: д. фарм. н., проф. О. А. Рубан, асп. Малек Валід Ахмад Алхалаф.

3. **Джерела інформації:**

- Alkhalaf M.V. Studies of Physico-Chemical and Pharmaco-Technological Properties of Zingiber Officinale Dry Extract / M.V. Alkhalaf, O. A. Ruban, N. A. Gerbina, Ju. S. Masliy // Journal of Pharmaceutical Science and Research. – 2018. – Vol. 10 (1). – P. 5-7.
- Alkhalaf Malek. Selection of a filler for tablets manufactured with direct compression method containing dry ginger extract / Malek Alkhalaf, Olena Ruban, Nataliia Gerbina // EUREKA: Health Sciences. – 2019. – Vol. 3. – P. 26-34.
- Alkhalaf Malek Walid Ahmad. Optimization of tablet formulation containing ginger dry extract / Malek Walid Ahmad Alkhalaf, O. A. Ruban, O. V. Kutova, N. A. Herbina // Current Issues In Pharmacy And Medicine Science. – 2020. – Vol. 33 (2). – P. 90-93.

4. **Ким і коли впроваджено:** кафедра аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету з 2020р.

5. **Форма впровадження:**

У навчальний процес кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету (лекційний курс) за темами: «Порошки», «Настої, відвари. Збори».

Ефективність впровадження: Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень використовуються студентами при виконанні магістерських робіт.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри

Протокол № 2 від 14.09.20р.

Зав. кафедри аптечної технології ліків
Національного фармацевтичного
університету
д.фарм.н., проф.

Л.І. Вишневіська

Продовж. дод. Е

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з наукової роботи
 ДВНЗ «Тернопільський національний
 медичний університет імені
 І.Я. Горбачевського МОЗ України»
 д. біол. н., професор І.М. Кліш
 « 15 » 06 2020 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** теоретичне та експериментальне обґрунтування створення таблеток цукрознижуючої дії з екстрактом імбиру лікарського.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. Виконавці: д. фарм. н., проф. О. А. Рубан, асп. Малек Валід Ахмат Алхалаф.
3. **Джерела інформації:**
 - Alkhalaf Malek Walid Ahmad Substantiation of auxiliary substances of in the composition of tablets with dry extract of zingiber officinale / Malek Walid Ahmad Alkhalaf, O. A. Ruban, O. V. Kutova, N. A. Herbina // Біофармацевтичний журнал. – 2019. – № 3. – С. 23-28.
 - Alkhalaf Malek Walid Ahmad Optimization of tablet formulation containing ginger dry extract / Malek Walid Ahmad Alkhalaf, O. A. Ruban, O. V. Kutova, N. A. Herbina // Current Issues In Pharmacy And Medicine Science. – 2020. – Vol. 33 (2). – P. 90-93.
4. **Ким і коли впроваджено:**
 Кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» з травня 2020 року.
5. **Форма впровадження:**
 У навчальний процес кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» (лекційний курс, практичні заняття) при вивченні теми з промислової технології лікарських засобів: «Промислове виробництво твердих лікарських форм».
6. **Ефективність впровадження:**
 Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.

Відповідальні за впровадження:

доц. Белей Н.М.

Зав. кафедри управління та економіки
 фармації з технологією ліків ДВНЗ
 «Тернопільський національний медичний
 університет імені І.Я. Горбачевського
 МОЗ України»

проф. Т. А. Грошовий