

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра аптечної та промислової технології ліків

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: **«РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЖУВАЛЬНИХ
ТАБЛЕТОК З ЕКСТРАКТОМ *EPIMEDIUM GRANDIFLORUM*»**

Виконала: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи 9803
напряму підготовки (спеціальності)
226 «Фармація, промислова фармація»
Освітня програма «Фармація»
Вакула Анастасія Петрівна

Керівник: к. фарм. н. Буткевич Т. А.

Рецензент: доктор філософії Рафальська Я. Д.

Київ-2024 рік

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП	4
Розділ 1. ОСОБЛИВОСТІ ТЕХНОЛОГІЧНОЇ РОЗРОБКИ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЖУВАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. ВИКОРИСТАННЯ <i>EPIMEDIUM EXTRACT</i> ТА <i>VITAMIN K2 МК-7</i> ПРИ ОСТЕОПОРОЗІ.....	6
1.1. Сучасні аспекти розробки та дослідження жувальних лікарських засобів.....	6
1.2. Використання <i>Epimedium extract</i> та <i>Vitamin K2 МК-7</i> при остеопорозі.....	14
Резюме	17
Розділ 2. ВИКОРИСТАНІ ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.....	18
Висновки до розділу 2	21
Розділ 3. РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ЖУВАЛЬНИХ, ЯКІ МІСТЯТЬ <i>EPIMEDIUM EXTRACT</i> ТА <i>VITAMIN K2 МК-7</i>	22
Висновки до розділу 3.....	35
ВИСНОВКИ.....	36
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	37
ДОДАТКИ.....	43
SUMMARY.....	46

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт
ДФУ	– Державна фармакопея України
ЛЗ	– лікарський засіб
ЛФ	– лікарська форма
МКЦ	– мікрокристалічна целюлоза
МЩКТ	– мінеральна щільність кісткової тканини
США	– Сполучені Штати Америки
ТЖ	– таблетка (-ки) жувальна (-ні)
CDI	– індекс складності жування (chewing difficulty index)
FDA	– U.S. Food and Drug Administration
ICA	– icariin
МК	– menaquinone
USP	– Фармакопея Сполучених Штатів Америки (United States Pharmacopoeia)

ВСТУП

Актуальність теми дослідження. У сучасному світі, де стан здоров'я та добробут людини є пріоритетом, постійно зростає інтерес до інноваційних методів підтримки здорового способу життя та природних підходів до його збереження. Сучасний ритм вимагає не лише енергії та цілеспрямованості, але й міцного здоров'я, що є фундаментом для реалізації амбіцій та досягнення поставлених перед собою цілей. Одним із ключових аспектів, які заслуговують на особливу увагу є здоров'я кісток та суглобів. У цьому контексті, тема нашого дослідження набуває великої актуальності, оскільки *Epimedium extract* може проявляти властивості, спрямовані на корекцію стану остеопорозу. Vitamin K2 МК-7, вже визнаний за його роль у регулюванні рівня кальцію та забезпеченні його відкладення у кістках. Поєднання у одному засобі прогнозовано створить композицію для зміцнення структури кісток, підвищення їхньої стійкості, полегшення симптомів остеопорозу.

Мета і завдання дослідження. Розробити експериментальні зразки різних складів таблеток жувальних із *Epimedium extract* і Vitamin K2 МК-7, провести порівняльне дослідження їхніх фармако-технологічних параметрів з метою вибору допоміжних речовин для формування таблеткових мас та одержання таблеток жувальних методом прямого пресування.

Завдання дослідження:

- узагальнити інформацію наявну у вітчизняних та іноземних наукових публікаціях стосовно принципів фармацевтичної розробки та технологічного дослідження жувальних лікарських засобів; використання препаратів із *Epimedium extract* та Vitamin K2 МК-7 при остеопорозі;
- сформувати експериментальні зразки таблеткових мас (суміші порошків) з метою вибору допоміжних речовин рецептури;
- одержати таблетки методом прямого пресування та вивчити їхні фармако-технологічні показники якості.

Об'єкти дослідження – джерела інформації, *Epimedium extract*, Vitamin K2 МК-7, таблеткові маси, експериментальні зразки таблеток жувальних.

Предмет дослідження – розробка технології таблеток жувальних, що містять *Epimedium extract* та Vitamin K2 МК-7.

Методи дослідження. Вирішення поставлених у роботі завдань вимагало від нас застосування бібліосемантичних (для узагальнення результатів аналізу літературних та одержаних власних експериментальних даних), фармако-технологічних методів дослідження.

Новизна та значення одержаних результатів. Розроблено технологію таблеток жувальних із *Epimedium extract* та Vitamin K2 МК-7 для застосування при остеопорозі.

Апробація результатів дослідження. Апробацію роботи проведено на I Міжнародній науковій конференції «*Період трансформаційних процесів в світовій науці: задачі та виклики*» (2 червня 2023 року, м. Одеса) – публікація тез, науково-практичній конференції з міжнародною участю «*Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку*» (19-20 грудня 2023 р., м. Київ) – публікація тез, слухач, Всеукраїнському конкурсі студентських наукових робіт 2023-2024 рр., Весняній науковій сесії 2024 (22-26 квітня 2024 р., м. Київ) – усна доповідь.

Публікації. Опубліковано 3 тез.

Структура роботи. Випускна кваліфікаційна робота має класичну структуру – містить 3 розділи, висновки до розділів, висновки до роботи, список використаних джерел, додатки та анотацію англійською мовою. Робота містить 10 таблиць та 7 рисунків, складає 47 сторінок.

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ ТЕХНОЛОГІЧНОЇ РОЗРОБКИ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЖУВАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. ВИКОРИСТАННЯ *EPIMEDIUM EXTRACT* ТА *VITAMIN K2 MK-7* ПРИ ОСТЕОПОРОЗІ

1.1. Сучасні аспекти розробки та дослідження жувальних лікарських засобів.

Сучасна фармацевтична технологія спрямована на одержання якісного конкурентноспроможного готового продукту. Розробка нового лікарського засобу (ЛЗ) є складним, дороговартісним та тривалим процесом, який вимагає не тільки залучення висококваліфікованих спеціалістів різних галузей знань, але й використання сучасних технологій та пошуку інноваційних методик виробництва. Значну роль на сьогодні відіграє також забезпечення комплаєнсу пацієнтів різних вікових груп: дітей, підлітків, пацієнтів похилого та старечого віку тощо. Адже певний вік характеризується особливостями функціонування внутрішніх органів, що впливає на біологічну доступність активного інгредієнту, певними психологічними аспектами, а також може вимагати зручності та полегшення для використання ЛЗ [37].

Незважаючи на те, що для доставки активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) до органа (тканини, клітини) мішені існують різні шляхи введення ЛЗ, пероральний шлях є популярним через його зручність та легкість використання.

Таблетки жувальні (ТЖ) є формою перорального введення, призначеною для розжовування та подальшого ковтання пацієнтом, їх виготовляють, забезпечуючи легке руйнування при жуванні (Державна фармакопея України (ДФУ) 2.0., Т.1., С.1125) [34]. Вони повинні бути приємними на смак [25, 31]. Мають великий попит серед дітей і дорослих, які

мають труднощі з ковтанням твердих лікарських форм (ЛФ) [31, 36, 37]. Через розжовування таблетки в ротовій порожнині, час, необхідний для розпаду, скорочується, і швидкість абсорбції ЛЗ може збільшуватися.

ТЖ мають низку переваг порівняно з іншими твердими пероральними ЛФ. Серед них варто відзначити покращену стабільність ЛФ, її кращу розчинність, можливість вживання без запивання водою, забезпечення швидкого настання ефекту. Ці таблетки можуть бути ефективною альтернативою для препаратів вітамінів, анальгетиків та ЛЗ для лікування кашлю при простудних захворюваннях, а також можуть забезпечити локальний терапевтичний ефект в ротовій порожнині, завдяки поліпшенню смакових характеристик [36, 37]. ЛФ може бути спресованою у вигляді геометричних фігур правильної та неправильної форм, для застосування у педіатрії – у формі тварин, популярних героїв, щоб забезпечити естетичний інтерес для конкретної групи споживачів [26].

Проте, існують також і обмеження під час розробки ЛФ, якщо АФІ потребує значного дозування та має неприємний смак (гіркий, кислий, пекучий тощо), який дуже важко виправити або приховати [26]. Унікальність застосування цього типу таблеток полягає в тому, що їхні компоненти взаємодіють зі смаковими та нюховими рецепторами людини протягом тривалого часу. Варто враховувати не тільки сам смак, але й запах, «післясмак», а також «відчуття в ротовій порожнині» ЛФ [33]. Це особливо актуально при розробці ЛФ на основі АФІ з дуже вираженим гірким та / або пекучим смаком.

U.S. Food and Drug Administration (FDA) висуває низку критеріїв якості, які мають бути дотриманими під час фармацевтичної розробки ЛЗ у формі ТЖ:

- повинні легко розжовуватись;
- володіти прийнятними смаковими якостями (мати замаскований неприємний смак АФІ або мати загалом прийнятний смак ЛФ);

- бути відповідних розмірів та форм;
- бути здатними легко диспергуватися для полегшення їхнього розчинення [25].

Критичні атрибути якості для ТЖ повинні включати твердість, диспергування та розчинення, а також всі фактори, які можуть впливати на біодоступність та біоеквівалентність ЛЗ. Крім того, слід приділити увагу розміру, товщині та механічній міцності (крихкості) таблеток, а також смаку, який може впливати на здатність чи готовність пацієнта розжовувати ТЖ (тобто пацієнт може ковтати цілу таблетку, а не розжовувати її, якщо вона має неприємний смак) [25].

Стійкість таблетки до роздавлювання (механічна міцність – твердість)

Твердість ТЖ повинна бути такою, щоб вони витримували вплив умов виробничого процесу, фасування у первинну упаковку, транспортування, а також легко розжовувалися пацієнтом. Існують загальні стандарти, які забезпечують послідовне вимірювання стійкості таблетки до роздавлювання. Одиниці твердості виражаються як: кілопунд (kp), кілограм-сила (kgf), Ньютон (Н) і одиниці Стронга-Кобба (scu). $1 \text{ kp} = 1 \text{ kgf} = 9,8 \text{ Н} = 1,4 \text{ scu}$ [25]. Відповідно вимог ДФУ, стійкість твердої ЛФ до роздавлювання оцінюється у Н в Україні [34]. ТЖ з надто великою механічною міцністю можуть становити ризик для зубів, знімних та незнімних зубних протезів або мандибулярних суглобів.

Диспергування (розпадання таблетки)

Час, необхідний для того, щоб ТЖ розпалася на дрібні частинки і є часом її диспергування. Для ТЖ час диспергування (розпадання) повинен бути достатньо коротким, щоб запобігти застряганню у одному із відділів шлунково-кишкового тракту в разі, якщо споживач продукції не достатньо ретельно розжовує ЛФ. Зазвичай, наявність правильного типу (згідно механізму дії) та кількості розпушуючої речовини сприяє швидкому

розпаданню таблетки [25]. Випробування диспергування *in vitro* повинно проводитися з використанням цілих ТЖ у відповідному середовищі за допомогою встановленого обладнання для розпадання відповідно вимог ДФУ [34].

Розчинення

Випробування розчинення *in vitro* ТЖ має витримувати вимоги методики визначення параметру розчинності таблеток. Тобто АФІ ТЖ повинні вивільнятися з таблетки у достатній кількості за визначений час (згідно вимог ДФУ) [34].

Ефективність в імітованих фізіологічних середовищах (рідинах)

Для належного розуміння та оцінки факторів, які впливають на вивільнення АФІ в організмі людини під час фармацевтичної розробки ЛЗ, необхідним є використання *in vitro* методів, які містять симульовані фізіологічні середовища (слина / шлунковий сік / кишковий сік). Це може забезпечити оцінку ймовірної *in vivo* ефективності пероральних ЛФ, особливо коли АФІ є погано розчинними [25].

Під час фармацевтичної розробки ТЖ слід враховувати такі *рекомендації*:

1. Потенційні аспекти розробки готового продукту повинні включати в себе використання дезінтегранта(-ів) для полегшення розпадання, та відповідно вивільнення АФІ, а також підсолоджувачів і ароматизаторів для маскування неприємного смаку / запаху діючої (-их) речовини (-н). Слід оцінити можливі взаємодії допоміжних речовин рецептури один з одним і / або з АФІ, а також їхній ймовірний вплив на технологічний процес.

2. Можливість всмоктування АФІ через слизову оболонку ротової порожнини, яке може залежати від властивостей розчинності та проникливості частинок активного компонента, його стабільності у діапазоні рН середовища від 6.0 до 7.5 (яке характерне для слини), чи проходить АФІ значний метаболізм на першому етапі.

3. Рекомендована твердість (стійкість до роздавлювання) ТЖ на низькому рівні (менше 12 кр, тобто менше 118 Н). Вищий рівень твердості може розглядатися як прийнятний лише у випадку обґрунтування. Прикладом може бути реалізація значного розпадання або значного зниження твердості після короткочасного (близько 30 секунд) контакту з слиною перед початком розжовування ЛФ.

4. ТЖ, як правило, повинні відповідати тим же вимогам нормативної документації до розпадання та розчинення, що й таблетки зі звичайним вивільненням АФІ [25].

Фармакопея Сполучених Штатів Америки (США) (United States Pharmacopoeia (USP)) визнає два типи ТЖ:

- 1) ТЖ, призначені для розжовування для полегшення прийому ЛЗ;
- 2) ТЖ, призначені для розжовування (або роздавлювання) перед проковтування для уникнення можливого застрягання та / або для забезпечення вивільнення АФІ у ротовій порожнині для отримання місцевого впливу [32].

ТЖ є досить широко використовуваною формою випуску ЛЗ як у гуманній, так і у ветеринарній медицині, та як форма випуску дієтичних добавок. ТЖ легко проковтувати внаслідок попередньої руйнації цілісності у ротовій порожнині, і тому їхня середня маса та фізичні параметри (товщина, діаметр) можуть бути значно більшими у порівнянні із класичними твердими ЛФ для перорального введення. Вимоги ж до їхньої технології подібні до класичних таблеток. Фармако-технологічні показники якості таблеткових мас (текучість, спресовуваність, однорідність вмісту та маси тощо) будуть залежати від правильного вибору найменувань та кількісного вмісту допоміжних речовин груп наповнювачів, зв'язувальних компонентів (у сухому або ж рідкому вигляді та за потреби їхнього введення у рецептуру препарату), ковзних та змащувальних. Барвники та пігменти є рекомендованими до використання під час фармацевтичної розробки ТЖ для

застосування у педіатрії з метою підвищення естетичного інтересу та комплаєнсу пацієнтів, проте їхній вибір має бути обґрунтованим з огляду на безпеку застосування у дітей різної вікової групи. Саме тому, на сьогодні, загально поширеною практикою є використання барвних (забарвлених) речовин, одержаних із природної сировини (наприклад, сік буряка, шпинат тощо) [20].

Підбір допоміжних речовин також має бути спрямованим на легке руйнування ЛЗ при жуванні [34]. Головною ж відмінністю при виборі допоміжних речовин для ТЖ є саме необхідність використання інгредієнтів із приємними смаковими та запашними властивостями, тобто з огляду на бажані органолептичні характеристики розроблюваної ЛФ: смак, післясмак, запах, текстура, відчуття в порожнині рота, візуальна естетика готового продукту. Розжовування у порожнині рота робить приховування неприємного смаку та / або запаху АФІ необхідною та вкрай важливою технологічною стадією для більшості формул. Підсолоджувачі (природні та синтетичні) практично завжди входять до рецептур ТЖ. Зазвичай використовують комбінації (наприклад, цукри чи поліоли) із підсолоджувачами великої інтенсивності (наприклад, аспартам). Відносна солодкість деяких коригентів смаку, які знаходять використання у складі ТЖ наведена у табл. 1.1. [20].

Таблиця 1.1

Значення відносної солодкості деяких коригентів смаку [20]

№ з/п	Найменування коригентів смаку	Значення відносної солодкості (порівняно з цукрозою)
1	Сахароза	1.0
2	Декстрати	0.5
3	Фруктоза	1.2-1.7
4	Глюкоза (декстроза)	0.65 ^c

5	Лактоза	0.2 (α -лактоза) 0.4 (β -лактоза)
6	Ізомальт	0.45-0.65
7	Маніт	0.7
8	Сорбіт	0.6
9	Ксиліт	1.0
10	Ацесульфам калію	200
11	Аспартам	180
12	Гліциризин	50-100
13	Сахарин	300
14	Стевія	300
15	Сукралоза	600

Окрім відносної солодкості при виборі коригентів смаку варто також враховувати так званий профіль реагування на смакові явища. До прикладу, моноамонієвий гліциризинат незважаючи на досить повільний розвиток смаку підтримує тривале солодке відчуття у ротовій порожнині. Деякі із найменувань інтенсивних підсолоджувачів при збільшенні їхнього кількісного вмісту проявляють гіркий смак або післясмак, саме тому, у разі необхідності приховати інтенсивно неприємні органолептичні властивості АФІ варто вводити комбінації підсолоджувачів до складу рецептури розроблюваної ЛФ [20]. Водночас, такі явища як прилипання до зубів, в'язкість є небажаними для ТЖ, зменшення ж зернистості ЛФ можна забезпечити при використанні компонентів рецептури з розміром частинок менше 300 мкм [1, 4].

Найбільш прийнятним методом одержання ТЖ є пряме пресування, адже процес висушування (необхідний при гранулюванні сумішей) може супроводжуватися втратою летких ароматичних компонентів підсолоджувачів [36].

Також ТЖ можна отримати пресуванням із попередньою вологою грануляцію, коли готові гранули змішують із коригентами смаку [36].

Формування сорбенту може бути застосованим для субстанцій із різко вираженими смаковими та запашними характеристиками, не вимагає складних технологічних операцій, проте не може бути використаним для термолабільних АФІ, адже технологія вимагає використання нагрівання [36, 37].

Якщо додавання підсолоджувачів є недостатнім для забезпечення необхідних смакових якостей препарату через велике дозування АФІ або внаслідок його внутрішньої гіркості, можуть бути використаними методики мікрокапсулювання або покриття оболонкою для створення фізичного бар'єру навколо частинок для запобігання прямого контакту АФІ із рецепторами у ротовій порожнині. Використовують ліпіди або полімери, які нерозчинні у воді (але розчинні у шлунковому соці, або у кишковому соці за необхідності) [20].

Можливою небезпекою при використанні ТЖ є їхня затримка у області шлунково-кишкового тракту (при недостатньому розжовуванні), що може бути протипоказанням для використання цієї ЛФ у пацієнтів молодше 2 років, або тих, які мають складнощі із розжовуванням (також діти дошкільного віку, іноді люди похилого віку) [19, 24]. Ключовим аспектом у попередженні ризику виникнення явища задухи є достатнє значення розпадання ТЖ та її пом'якшення при контакті зі слиною. Тому, введення розпушувачів, а особливо супердезінтегрантів до складу рецептури ТЖ є доцільним, та навіть може бути критичним у випадках випадкового проковтування без попереднього розжовування. Незважаючи на даний фактор, деякі джерела літератури вказують на відсутність розпушувачів серед рекомендованих груп допоміжних речовин для виробництва ТЖ [36].

ТЖ можуть бути поділені на умовні групи:

- ТЖ, що мають обов'язково бути розжованими перед проковтуванням;
- ТЖ, які необхідно розжовувати або подрібнювати перед проковтуванням;
- ТЖ, які можна розжовувати або розчиняти у воді перед пероральним прийомом ЛЗ;
- ТЖ, які можуть бути розжованими або проковтнутими без попереднього розжовування [20].

1.2. Використання *Epimedium extract* та Vitamin K2 МК-7 при остеопорозі.

Остеопороз – це системне захворювання скелета, що характеризується зниженням щільності кісткової тканини та погіршенням її стану, і як наслідок призводить до крихкості кісток та підвищеної схильності до переломів [29]. Остеопороз становить значний ризик для здоров'я людей, та є надзвичайно поширеним станом серед пацієнтів старшого віку [18]: у 2017 році поширеність становила понад 200 млн у всьому світі [30], у Європі (країни Європейського Союзу + Велика Британія + Швейцарія) у 2019 році було зареєстровано понад 32 млн хворих [3], тільки у США у 2022 році було відзначено 10,2 млн хворих серед дорослого населення [11].

Важливим є розуміння того, що остеопороз є субклінічним станом, доки не відбувається його ускладнення за рахунок появи переломів. У дорослому віці – пацієнти віком старші 50 років при отриманні перелому мають підвищений ризик подальших переломів, особливо протягом першого року після першого випадку. Нелікований остеопороз може призводити до замкненого кола повторних переломів, що, як наслідок, є фактором ризику інвалідності та передчасної смерті [13].

Отже, вчасна діагностика, ефективне лікування, а також профілактика остеопорозу повинні бути рутинною практикою в усіх закладах первинної медичної допомоги.

Лікування та супровід хворих на остеопороз здійснюється на основі сучасних хірургічних методів, фармакологічних (медикаментозне лікування) та нефармакологічних (реабілітаційні заходи, фізичні вправи) підходах. Усі вони є спрямованими на підвищення якості життя хворих, зниження ризику переломів (особливо повторних), підвищення показнику мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) [22].

Традиційні засоби фармакотерапії остеопорозу (бісфосфонати, аналоги гормонів щитоподібної залози, анаболітичні препарати) можуть провокувати серйозні побічні ефекти та мають відповідні протипоказання та застереження до застосування (зворотність ефекту при недотриманні графіка прийому препарату, заборона використання пацієнтами із хронічною хворобою нирок, збільшений ризик венозної тромбоемболії, фібриляція передсердь, атипові переломи, припливи та спазми) [5, 35].

З урахуванням можливих ускладнень лікування, для пацієнтів із підвищеним ризиком переломів, але без наявності первинного перелому у анамнезі, може бути рекомендованою терапія фітопрепаратами.

Epimedium extract широко використовується в Східній Азії (Китай, Японія та Корея), його отримують із лікарських рослин роду *Epimedium* Linn. (родина *Berberidaceae*). Численні біологічно активні сполуки лікарської рослини, зокрема флавоноїди та полісахариди, мають здатність проявляти цілий спектр фармакологічної дії – протиостеопорозну, антиоксидантну, протипухлинну, антисклеротичну, антидепресивну, провірусну, антибактеріальну та ін. види активностей, а також сприятливо впливають на нервову та кровотворну системи [2, 9, 12, 17, 28].

Ми звернули увагу на перспективність використання *Epimedium extract* як джерела біологічно активних речовин із протиостеопорозною активністю.

Так, у літературі містяться відомості, що ісариїн (ІСА), як один із основних критичних компонентів, має доведений у багатьох дослідженнях захисний вплив на остеопороз та, як наслідок, можливість запобігання травмам [16]. Зокрема, вплив ІСА на кісткову систему був вивчений у двохрічному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю жінок у постменопаузі. Визначено, що група, яка приймала флавоноїди із *Epimedium* (із вмістом 60 мг ІСА), показала вищі показники МЩКТ шийки стегнової кістки та поперекового відділу хребта у порівнянні із контрольною групою, що приймала плацебо [15]. Також, систематичний огляд 11 електронних баз даних дозволив виявити 12 рандомізованих контрольованих досліджень ефективності використання *Epimedium* у якості монотерапії, а також комбінованої терапії (разом із основними фармакологічними ЛЗ) для лікування пацієнтів із остеопорозом. Усього, у дослідження було залучено 1017 пацієнтів. Підсумовано, що *Epimedium* може покращувати показники МЩКТ, полегшувати біль при використанні як допоміжного агента або альтернативного засобу терапії, має здатність регулювати метаболізм кісткової тканини (зокрема рівень лужної фосфатази) [28].

Vitamin K2 menaquinone-7 (МК-7) належить до жиророзчинних вітамінів. Він відіграє важливу роль у підтримці міцності кісток, є необхідним для карбоксилювання остеокальцину, який регулює накопичення мінеральних речовин (зокрема кальцію) у кістковій тканині, також Vitamin K2 МК-7 сприяє переходу остеобластів в остеоцити [6, 10, 23]. Рівень Vitamin K2 МК-7 знижується у крові пацієток з постменопаузальним остеопорозом і може розглядатися як перспективний передбачуваний біомаркер, використовуваний для діагностики остеопорозу у жінок у постменопаузі [14].

Національна академія медицини США рекомендує вживати 120 мкг/добу для дорослих чоловіків і 90 мкг/добу для дорослих жінок Vitamin K,

Європейська комісія встановила рекомендовану добову норму на рівні 75 мкг/добу. Деякі дослідження показали, що вживання Vitamin K у кількості більше 250 мкг є необхідним для карбоксилювання остеокальцину, відповідно, дефіцит вітаміну має негативний вплив на кісткову тканину [7]. Проте, у літературі недостатньо відомостей щодо дослідження наслідків вживання великих доз Vitamin K2 та його можливої токсичності при надмірному надходженні в організм, оскільки він може мати вищу біодоступність, порівняно із Vitamin K. Системний огляд 33 рандомізованих клінічних досліджень показав, що тривале щоденне вживання Vitamin K2 МК-7 знижує відсоток недокарбоксилюваного остеокальцину, однак не має впливу на МЦКТ та мікроархітектуру кісткової тканини [7, 27]. Vitamin K2 МК-7 стимулює остеобластогенез і пригнічує остеокластогенез (утворення остеокластів, які прикріплюючись до кістки виділяють кислоти, що призводять до кісткової деструкції) [39].

Резюме:

1. ТЖ є зручною ЛФ для застосування у педіатрії, геріатрії, а також пацієнтами, що мають труднощі із проковтуванням твердих ЛФ.
2. Технологічна розробка ТЖ має особливості з огляду на необхідність маскування неприємних органолептичних властивостей АФІ за рахунок підсолоджувачів, а також використання допоміжних речовин, які під час руйнування у ротовій порожнині не будуть прилипати до поверхні зубів.
3. З огляду на можливість розвитку небажаних побічних реакцій під час лікуванні остеопорозу загальноприйнятими фармакологічними засобами, для пацієнтів із підвищеним ризиком переломів, але без наявності первинного перелому у анамнезі може бути рекомендованою терапія фітопрепаратами, зокрема тими, що містять *Epimedium extract*, який має доведену у рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях

протиостеопорозну дію, а разом із Vitamin K2 МК-7 матиме позитивний вплив на процеси карбоксилювання остеокальцину, рівень МЩКТ.

РОЗДІЛ 2

ВИКОРИСТАНІ ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведене експериментальне дослідження мало на меті вивчення фізичних та фармако-технологічних властивостей активних інгредієнтів – *Epimedium extract* та *Vitamin K2-MK-7* (виробництва Ticify, Mainland China) (рис. 2.1.), підбір допоміжних речовин для одержання ТЖ методом прямого пресування та вивчення їхніх показників якості.



Рис.2.1. Використовувані активні інгредієнти для розробки ТЖ

Як допоміжні речовини для формування таблеткових мас використовувалися мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) марки Avicel CE-15 (що містить у складі 85 % МКЦ та 15 % гуарової камеді, і є рекомендованою для використання у складі ТЖ, так як не тільки гарно спресовується, а й покращує органолептичні властивості ЛФ), ізомальт, сорбіт, натрій кроскармелоза та магнію стеарат (рис. 2.2.)



Рис.2.2. Наважки АФІ та допоміжних речовин для формування експериментальних зразків таблеток жувальних

Проводили вивчення кристалографічних характеристик *Epimedium extract* та Vitamin K2-МК-7 методом оптичної мікроскопії використовуючи збільшення у 100 та 400 разів на мікроскопі монокулярного типу XSM-20 за методикою ДФУ 2.0., п.2.9.37, с.481 [34].

За необхідності, допоміжні речовини подрібнювали на лабораторному млині ЛЗМ-1 та просіювали крізь сита № 355 та 180 (для відокремлення середньо-дрібної фракції порошку).

Насипний об'єм до та після усадки порошків, насипна густина до та після струшування циліндру, значення стисливості порошку відповідно розрахованим показникам стисливості та коефіцієнту Гауснера було досліджено за допомогою приладу Pharma Test PT-TD200 відповідно методики ДФУ 2.0., п.2.9.34, с.473. Отримані дані співставляли із таблицею шкали текучості, яка наведена у ДФУ 2.0., с.479 [34].

Пресування здійснювали на настільній таблетковій машині НТМ-01Е, було обрано набір таблет пресу із матрицею діаметром 9 мм (рис. 2.3.).

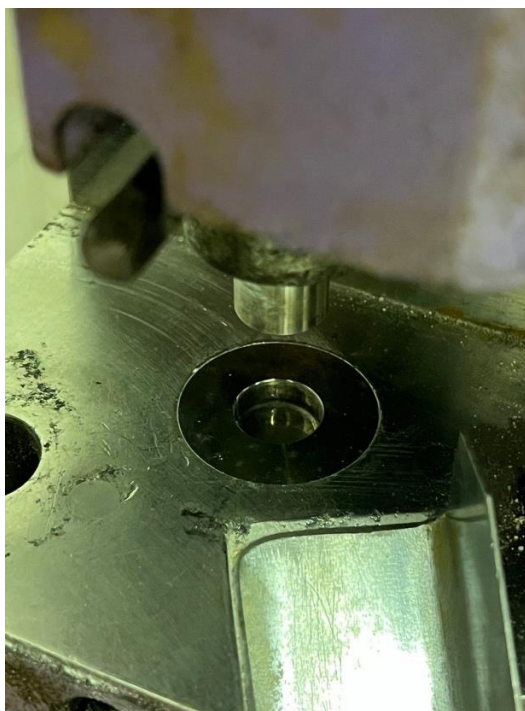


Рис. 2.3. Настільна таблеткова машина НТМ-01Е

Одержані ТЖ досліджували за їхніми фармако-технологічними показниками – однорідністю маси, стиранистю та стійкістю до роздавлювання (за методиками ДФУ) та жувальністю таблетки (за рекомендаціями FDA).

Однорідність маси визначали зважуванням 20 ТЖ та розрахунком середньої маси отриманої твердої ЛФ. Відповідно вимог нормативної документації, критерієм прийнятності для одержаних ТЖ є допустиме відхилення у 5 % (ДФУ 2.0., п.2.9.5, с.409) [34].

Стираність таблеток досліджували за допомогою фріабілятора Pharma Test PT F10E, аналізу підлягали 10 ТЖ (ДФУ 2.0., п.2.9.7, с.410) [34].

Стійкість до роздавлювання 10 ТЖ аналізували використовуючи YPJ-200 Tablet hardness tester (ДФУ 2.0., п.2.9.8, с.411) [34].

Вивчення жувальності таблетки полягає у визначенні її легкості або важкості розлому під час розжовування. Методики, які використовуються для непрямого оцінювання значення жувальності, включають силу розлому таблетки (стійкість до роздавлювання), межу міцності та індекс складності

жування (CDI) [14]. Вказані фізичні тести можуть бути проведеними як до, так і після короткочасної експозиції симульованої слини, оскільки численні ТЖ швидко розм'якшуються після попадання у середовище води очищеної.

Рекомендації FDA до ТЖ встановлюють верхній ліміт стійкості до роздавлювання на рівні 12 кр, тобто 118 Н. Оскільки стійкість до роздавлювання залежить від розміру ТЖ, таблетки із більшим діаметром та аналогічним складом компонентів рецептури матимуть вищий показник.

Значення межі міцності для круглих циліндричних таблеток можна розрахувати за допомогою формули 2.1. [25].

$$\sigma = \frac{2 \times F}{\pi \times D \times H} \text{ (2.1.) де,}$$

F – стійкість до роздавлювання (кр), D – діаметр таблетки (м), а H – товщина таблетки (м).

Chewing difficulty index – індекс складності жування розраховується за формулою 2.2. [8, 25].

$$CDI = F \times H \text{ (2.2.) де,}$$

F – стійкість до роздавлювання (кр), H – товщина таблетки (м).

Висновки до розділу 2:

1. Складовими експериментальних зразків розроблених ТЖ є *Epimedium extract* та Vitamin K2-МК-7 (активні інгредієнти), МКЦ марки Avicel CE-15, ізомальт, сорбіт, натрій кроскармелоза та магнію стеарат (допоміжні речовини).

2. Наведено методики визначення фармако-технологічних показників якості порошків АФІ, таблеткових мас, одержаних ТЖ із посиланнями на нормативну документацію, яка містить детальний опис методології та критеріїв прийнятності отриманих результатів (ДФУ 2.0. та FDA).

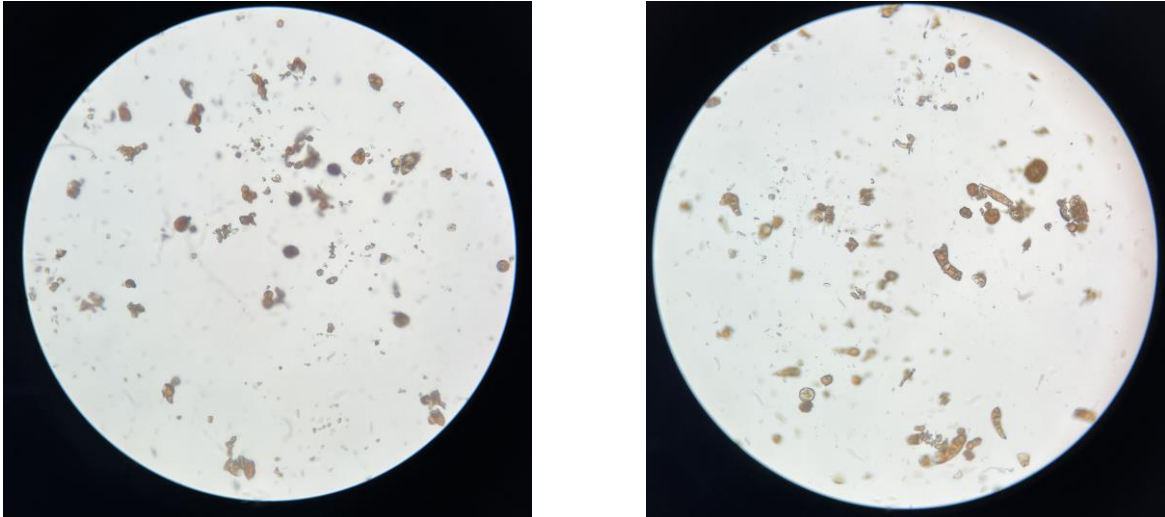
РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ЖУВАЛЬНИХ, ЯКІ МІСТЯТЬ *EPIMEDIUM EXTRACT* ТА *VITAMIN K2 MK-7*

Фармацевтична розробка складу твердої ЛФ розпочинається із вивчення властивостей АФІ. Спираючись на результати аналізу літературних джерел нами було обрано *Epimedium extract* та Vitamin K2-MK-7, поєднання яких у одній та зручній для застосування пацієнтами похилого та старечого віку ЛФ – ТЖ, що необхідно розжовувати перед проковтуванням, прогнозовано може бути використане як засіб допоміжної терапії при профілактиці остеопорозу.

Перед початком роботи було проведено зовнішній огляд субстанції, за результатами якого було встановлено її органолептичні показники, а саме колір, запах та смак. *Epimedium extract* – дуже дрібний порошок темно коричневого кольору, зі слабким характерним запахом, гіркий на смак. Властивості кристалів *Epimedium extract* оцінювали спочатку при збільшенні у 100 разів (що дозволило оцінити міру скріплення частинок між собою), та у 400 разів (що дозволило оцінити стан частинок та їхню поверхню) [38].

За результатами оптичної мікроскопії встановлено, що порошок *Epimedium extract* є кристалічним та тонкодисперсним, складається з голчастих та колоноподібних частинок з гладкою поверхнею, які утворюють полідисперсну кристалічну систему, тип якої – анізодіаметричний. Частинки в досліджуваному зразку є конгломератами, краї котрих заокруглені, чимало ламаних. За оптичними властивостями – забарвлені, напівпрозорі світло-коричневого кольору (рис.3.1.) [38].



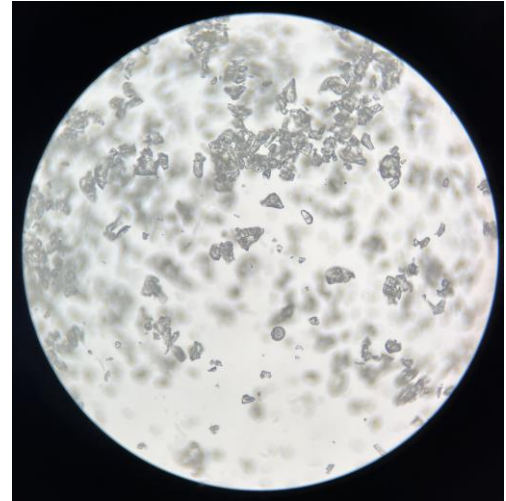
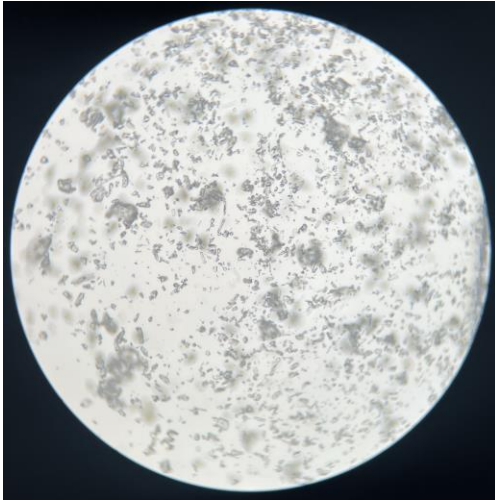
Збільшення у 100 разів



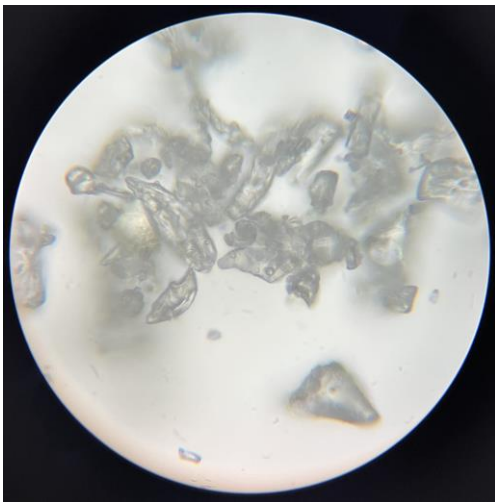
Збільшення у 400 разів

Рис. 3.1. Оптична мікроскопія *Epimedii extract*

Порошок Vitamin K2 МК-7 має жовтий колір, без запаху та вираженого смаку. У досліджуваному зразку домінують за кількістю кубічні кристали, а також присутні частинки плівчастої форми. На рис. 3.2. можна побачити, що порошок здебільшого складається з поодиноких кристалів неправильної багатогранної форми, але також присутні полікристали. Краї гострі, ламані. Частинки напівпрозорі, серед дефектів, можна помітити невеликі включення. Поверхня гладка.



Збільшення у 100 разів



Збільшення у 400 разів

Рис. 3.2. Оптична мікроскопія Vitamin K2 МК-7

У таблиці 3.1. наведено результати фармако-технологічних досліджень *Epimedium extract* та Vitamin K2-МК-7. Визначення проводили для 50,0 субстанцій, використовували циліндр об'ємом 100 мл (як дозволено у методиці).

Визначені показники насипного об'єму до та після усадки порошків, насипної густини до та після струшування циліндру (2500 зіскоків), розрахованих значень показнику стисливості та коефіцієнту Гауснера не є задовільними, що вказує на погану текучість досліджуваної маси. Порошки мають високу здатність до усадки, зависають, що утруднює їхнє дозування, і

відповідно проведення таких технологічних прийомів, як наповнення каналу матриці під час пресування [38].

Таблиця 3.1

Фармако-технологічні параметри *Epimedium extract* та Vitamin K2-МК-7

Номер випробування	Насипна густина г/мл	Насипна густина після усадки (2500 зіскоків циліндру), г/мл	Показник стисливості, %	Коефіцієнт Гауснера
<i>Epimedium extract</i>				
1	0,4	0,58	32,00	1,47
2	0,39	0,63	38,46	1,62
3	0,36	0,55	35,7	1,55
Vitamin K2-МК-7				
1	0,46	0,67	31,80	1,46
2	0,45	0,67	31,82	1,47
3	0,47	0,71	33,30	1,50

Специфічний смак одного з АФІ, а саме *Epimedium extract*, зобов'язував нас до його маскування шляхом використання або підсолоджувачів, або спеціальних технологічних методик на додачу до коригентів смаку. Пошук було розпочато із формулювання експериментальних зразків таблеткових мас для одержання ТЖ методом прямого пресування.

Допоміжні речовини, за необхідності, піддавали подрібненню (ізомальт та сорбіт) і просіюванню. Решта допоміжних речовин та АФІ використовувалися у тому стані, у якому їх було запропоновано виробником. Змішування проводили за допомогою ступки та товкачика у лабораторних умовах. Всього було приготовано 6 зразків (рис. 3.3.).



Рис. 3.3. Експериментальні зразки приготованих таблеток жувальних із *Epimedium extract* та Vitamin K2-МК-7

Складові таблеткових мас наведено у таблиці 3.2., кількості АФІ розраховані таким чином, що одержана ТЖ (масою 0,8 г) містила дозування 0,04 г для *Epimedium extract* та 0,1 г для Vitamin K2-МК-7.

Таблиця 3.2

Складові компоненти експериментальних зразків розроблювальних таблеток жувальних із *Epimedium extract* та Vitamin K2-МК-7 (дані вказані у розрахунку на 100,0 г маси)

Компоненти	Номери експериментальних зразків					
	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2
<i>Epimedium extract</i> , г	по 5,0					
Vitamin K2-МК-7, г	по 12,5					
МКЦ марки Avicel CE-15, г	20	40	20	40	20	40
Ізомальт, г	-	18	38	41	44	30
Сорбіт, г	61,5	23	23,5	-	17,5	11
Натрій кроскармелоза, г	0,5	1,0	0,5	1,0	0,5	1,0
Магнію стеарат, г	по 0,5					

Фармако-технологічні показники якості вивчали для 100,0 або 150,0 г кожного експериментального зразку, з розрахунку відповідності методики – насипний об'єм таблеткової маси має входити у норми – від 150 до 250 мл циліндру приладу (таблиці 3.3. – 3.8.).

Таблиця 3.3

Показники фармако-технологічних властивостей таблеткової маси за номером 1.1.*

* розрахунки на 150,0 досліджуваної маси

Об'єм усадки	Кількість струшувань	Насипний об'єм до усадки (V_0), мл	Насипний об'єм після усадки, мл	Насипна густина до усадки (m/V_0), г/мл	Насипна густина після усадки (m/V_{1250} або m/V_{2500}), г/мл
V_0	0	240	240	0,625	0,833
V_{500}	500		180		
V_{1250}	750		180		

Розрахунок показника стисливості:

$$HI = 100 \times \frac{V_0 - V_f}{V_0} = 100 \times \frac{240 - 180}{240} = 25\%$$

Розрахунок показника Гауснера (HI)

$$HI = \frac{V_0}{V_f} = \frac{240}{180} = 1,33$$

де: V_0 – насипний об'єм до усадки, мл

V_f – кінцевий об'єм після усадки (V_{1250} або V_{2500}), мл

За показниками з таблиці 3.3. та розрахунковими даними можна визначити, що текучість досліджуваної маси за номером 1.1. *допустима*.

Показники фармако-технологічних властивостей таблеткової маси за номером 2.1.*

* розрахунки на 150,0 досліджуваної маси

Об'єм усадки	Кількість струшувань	Насипний об'єм до усадки (V_0), мл	Насипний об'єм після усадки, мл	Насипна густина до усадки (m/V_0), г/мл	Насипна густина після усадки (m/V_{1250} або m/V_{2500}), г/мл
V_0	0	210	210	0,714	1,00
V_{500}	500		165		
V_{1250}	750		150		
V_{2500}	1250		150		

Розрахунок показника стисливості:

$$HI = 100 \times \frac{V_0 - V_f}{V_0} = 100 \times \frac{210 - 150}{210} = 28,57\%$$

Розрахунок показника Гауснера (HI)

$$HI = \frac{V_0}{V_f} = \frac{210}{150} = 1,40$$

де: V_0 – насипний об'єм до усадки, мл

V_f – кінцевий об'єм після усадки (V_{1250} або V_{2500}), мл

За показниками з таблиці 3.4. та розрахунковими даними можна визначити, що текучість досліджуваної маси за номером 2.1. *незадовільна*.

Показники фармако-технологічних властивостей таблеткової маси за номером 3.1.*

* розрахунки на 150,0 досліджуваної маси

Об'єм усадки	Кількість струшувань	Насипний об'єм до усадки (V_0), мл	Насипний об'єм після усадки, мл	Насипна густина до усадки (m/V_0), г/мл	Насипна густина після усадки (m/V_{1250} або m/V_{2500}), г/мл
V_0	0	180	180	0,833	0,914
V_{500}	500		172		
V_{1250}	750		165		
V_{2500}	1250		164		

Розрахунок показника стисливості:

$$HI = 100 \times \frac{V_0 - V_f}{V_0} = 100 \times \frac{180 - 164}{180} = 8,88\%$$

Розрахунок показника Гауснера (HI)

$$HI = \frac{V_0}{V_f} = \frac{180}{164} = 1,10$$

де: V_0 – насипний об'єм до усадки, мл

V_f – кінцевий об'єм після усадки (V_{1250} або V_{2500}), мл

За показниками з таблиці 5.5. та розрахунковими даними можна визначити, що текучість досліджуваної маси за номером 3.1. *відмінна*.

Показники фармако-технологічних властивостей таблеткової маси за номером 1.2.*

* розрахунки на 100,0 досліджуваної маси

Об'єм усадки	Кількість струшувань	Насипний об'єм до усадки (V_0), мл	Насипний об'єм після усадки, мл	Насипна густина до усадки (m/V_0), г/мл	Насипна густина після усадки (m/V_{1250} або m/V_{2500}), г/мл
V_0	0	200	200	0,5	0,54
V_{250}	500		200		
V_{1250}	750		185		
V_{2500}	1250		185		

Розрахунок показника стисливості:

$$HI = 100 \times \frac{V_0 - V_f}{V_0} = 100 \times \frac{200 - 185}{200} = 7,5\%$$

Розрахунок показника Гауснера (HI)

$$HI = \frac{V_0}{V_f} = \frac{200}{185} = 1,08$$

де: V_0 – насипний об'єм до усадки, мл

V_f – кінцевий об'єм після усадки (V_{1250} або V_{2500}), мл

За показниками з таблиці 3.6. та розрахунковими даними можна визначити, що текучість досліджуваної маси за номером 1.2. *відмінна*.

Показники фармако-технологічних властивостей таблеткової маси за номером 2.2.*

* розрахунки на 100,0 досліджуваної маси

Об'єм усадки	Кількість струшувань	Насипний об'єм до усадки (V_0), мл	Насипний об'єм після усадки, мл	Насипна густина до усадки (m/V_0), г/мл	Насипна густина після усадки (m/V_{1250} або m/V_{2500}), г/мл
V_0	0	190	190	0,526	0,588
V_{500}	500		170		
V_{1250}	750		170		

Розрахунок показника стисливості:

$$HI = 100 \times \frac{V_0 - V_f}{V_0} = 100 \times \frac{190 - 170}{190} = 10,25\%$$

Розрахунок показника Гауснера (HI)

$$HI = \frac{V_0}{V_f} = \frac{190}{170} = 1,12$$

де: V_0 – насипний об'єм до усадки, мл

V_f – кінцевий об'єм після усадки (V_{1250} або V_{2500}), мл

За показниками з таблиці 3.7. та розрахунковими даними можна визначити, що текучість досліджуваної маси за номером 2.2. *хороша*.

Показники фармако-технологічних властивостей таблеткової маси за номером 3.2.*

* розрахунки на 100,0 досліджуваної маси

Об'єм усадки	Кількість струшувань	Насипний об'єм до усадки (V_0), мл	Насипний об'єм після усадки, мл	Насипна густина до усадки (m/V_0), г/мл	Насипна густина після усадки (m/V_{1250} або m/V_{2500}), г/мл
V_0	0	250	250	0,4	0,5
V_{250}	500		210		
V_{1250}	750		200		
V_{2500}	1250		200		

Розрахунок показника стисливості:

$$HI = 100 \times \frac{V_0 - V_f}{V_0} = 100 \times \frac{250 - 200}{250} = 20\%$$

Розрахунок показника Гауснера (HI)

$$HI = \frac{V_0}{V_f} = \frac{250}{200} = 1,25$$

де: V_0 – насипний об'єм до усадки, мл

V_f – кінцевий об'єм після усадки (V_{1250} або V_{2500}), мл

За показниками з таблиці 3.8. та розрахунковими даними можна визначити, що текучість досліджуваної маси за номером 3.2. *задовільна*.

Отже, згідно отриманих результатів нами було відібрано 3 експериментальних зразки для пресування та дослідження фармако-

технологічних характеристик одержаних ТЖ. Зразки за номерами 1.2. та 3.1., що містили усі 3 наповнювачі (підсолоджувачі – МКЦ марки Avicel CE-15, ізомальт та сорбіт) мали відмінну текучість, зразок 2.2. містив наближену кількість МКЦ марки Avicel CE-15 та ізомальту і дозволяв сформувати таблеткову масу із хорошою текучістю.

Як уже зазначалося попередньо, пресування здійснювали використовуючи комплект таблет пресу із матрицею діаметром 9 мм та тиском верхнього пуансона 30 кН. Такі параметри пресування дозволили нам отримати таблетки висотою 4 мм (рис. 3.4.).

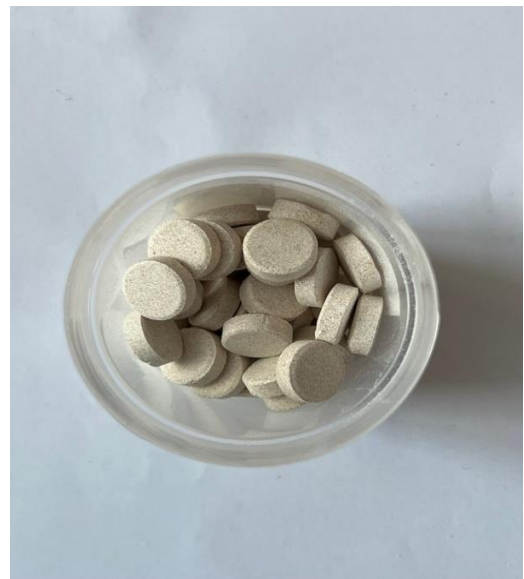


Рис.3.4. Отримані таблетки жувальні із *Epimedium extract* та Vitamin K2-MK-7

Показники якості, визначені методиками ДФУ 2.0. та рекомендаціями FDA, наведено у таблиці 3.9. та у вигляді розрахунків нижче.

**Показники фармако-технологічних властивостей
експериментальних зразків таблеток жувальних із *Epimedium extract* та
Vitamin K2-MK-7**

Досліджуваний зразок	Параметри, які підлягали вивченню		
	Однорідність маси, г±SD	Стираність, %	Стійкість до роздавлювання, Н±SD
1.2.	0,786±0,015	0,24	156,6±6,72
2.2.	0,772±0,026	0,39	131,6±4,72
3.1.	0,802±0,014	0,64	90,9±3,08

Зразки 1.2. та 2.2. формували міцні ТЖ, які мали найкращі показники стираності, проте, за рекомендаціями FDA, стійкість до роздавлювання не повинна перевищувати 12 кр, тобто 118 Н. Відповідно, зразок за номером 3.1. підлягав обрахуванню рівня його жувальності – показників межі міцності та CDI.

Розрахунок межі міцності:

$$\sigma = \frac{2 \times F}{\pi \times D \times H} = \frac{2 \times 9,24}{3,14 \times 0,9 \times 0,4} = 16,34$$

Розрахунок індексу складності жування:

$$CDI = F \times H = 9,24 \times 0,04 = 0,37$$

У літературі містяться дані порівняльного дослідження визначення межі міцності та CDI антацидних засобів у формі ТЖ, що випускаються фармацевтичною промисловістю [21], одержані нами показники є наближеними до тих, що вказують автори у своєму дослідженні – 16,34 до 9.9–13, 0,37 до 0.44–0.67. Це дозволяє припустити, що дані показники можуть бути покращеними за рахунок невеликих змін у кількісному вмісті

наповнювачів, або зміни тиску пресування у таблет-пресі, наприклад. Даний аспект потребує подальшого вивчення.

Висновки до розділу 3:

1. Зважаючи на прогнозовану та визначену погану текучість АФІ – *Epimedium extract* та Vitamin K2-МК-7, а також гіркий смак екстракту, експериментальні зразки формували використовуючи допоміжні речовини з групи наповнювачів, які володіють вираженим солодким смаком та придатні для прямого пресування.

2. Визначено, що 3 із 6 сформованих зразків таблеткових мас мають значення їхньої текучості, яке придатне для рівномірного наповнення матриці таблет пресу, адже суміш порошків не зависає, та не потребує струшування або примусового руху.

3. Спресовані ТЖ, основу яких формує ізомальт, МКЦ марки Avicel SE-15 та сорбіт (у менших кількостях) відповідають вимогам ДФУ 2.0. та рекомендаціям FDA щодо показників їхньої якості, а визначені межа міцності та CDI є наближеними до таких, які відзначаються у зареєстрованих ЛЗ даної форми випуску.

ВИСНОВКИ

1. У роботі узагальнено інформацію наявну у вітчизняних та іноземних наукових публікаціях стосовно принципів фармацевтичної розробки та технологічного дослідження жувальних ЛЗ; використання препаратів із *Epimedium extract* та Vitamin K2 МК-7 при остеопорозі.
2. Сформовано 6 експериментальних зразків таблеткових мас, які містять *Epimedium extract* та Vitamin K2 МК-7 як АФІ, а також допоміжні речовини групи наповнювачів вираженого солодкого смаку – МКЦ марки Avicel CE-15, ізомальт та сорбіт у різних комбінаціях та кількостях, магнію стеарат (змашувальна речовина) та натрій кроскармелозу (супердезінтегрант).
3. Одержано ТЖ методом прямого пресування із трьох експериментальних зразків, які мали відмінну та хорошу текучість таблеткової маси. Визначені фармако-технологічні показники якості, а також показники межі міцності та індексу складності жування CDI дозволяють запропонувати наступний склад ТЖ (у розрахунку на 1 ТЖ масою 0,8 г): *Epimedium extract* 0,04 г, Vitamin K2 МК-7 0,1 г, ізомальт 0,352 г, МКЦ марки Avicel CE-15 0,16 г, сорбіт 0,14 г, магнію стеарат та натрій кроскармелоза по 0,004 г.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Bowles, B. J., Dziemidowicz, K., Lopez, F. L., Orlu, M., Tuleu, C., Edwards, A. J., & Ernest, T. B. (2018). Co-processed excipients for dispersible tablets—part 1: Manufacturability. *AAPS PharmSciTech*, 19, 2598-2609.
2. Cho, W. K., & Ma, J. Y. (2022). Antiviral activity of *Epimedium koreanum* Nakai water extract against influenza viruses. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 146, 112581.
3. Curtis, E. M., Dennison, E. M., Cooper, C., & Harvey, N. C. (2022). Osteoporosis in 2022: Care gaps to screening and personalised medicine. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 36(3), 101754.
4. Dziemidowicz, K., Lopez, F. L., Bowles, B. J., Edwards, A. J., Ernest, T. B., Orlu, M., & Tuleu, C. (2018). Co-processed excipients for dispersible tablets—part 2: patient acceptability. *AAPS PharmSciTech*, 19, 2646-2657.
5. Eastell R., Rosen C. J., Black D. M. et al. (2019) *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 104, Issue 5, May, Pages 1595–1622
6. Elshaikh, A. O., Shah, L., Mathew, C. J., Lee, R., Jose, M. T., & Cancarevic, I. (2020). Influence of vitamin K on bone mineral density and osteoporosis. *Cureus*, 12(10).
7. Fusaro, M., Cianciolo, G., Brandi, M. L., Ferrari, S., Nickolas, T. L., Tripepi, G., ... & M. Cheung, A. (2020). Vitamin K and osteoporosis. *Nutrients*, 12(12), 3625.
8. Gupta, A., Chidambaram, N., & Khan, M. A. (2015). An index for evaluating difficulty of Chewing Index for chewable tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 41(2), 239-243..
9. Huang, S., Meng, N., Chang, B., Quan, X., Yuan, R., & Li, B. (2018). Anti-inflammatory activity of *Epimedium brevicornu* Maxim ethanol extract. *Journal of medicinal food*, 21(7), 726-733. <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.4088>

10. Jadhav, N., Ajgaonkar, S., Saha, P., Gurav, P., Pandey, A., Basudkar, V., ... & Nair, S. (2022). Molecular pathways and roles for vitamin K2-7 as a health-beneficial nutraceutical: Challenges and opportunities. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 896920.
11. Joseph, S. Y., Krishna, N. G., Fox, M. G., Blankenbaker, D. G., Frick, M. A., Jawetz, S. T., ... & Beaman, F. D. (2022). ACR appropriateness criteria® osteoporosis and bone mineral density: 2022 update. *Journal of the American College of Radiology*, 19(11), S417-S432.
12. Ke, L., Duan, X., Cui, J., Song, X., Ma, W., Zhang, W., ... & Fan, Y. (2023). Research progress on the extraction technology and activity study of Epimedium polysaccharides. *Carbohydrate Polymers*, 120602. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2023.120602>
13. LeBoff, M. S., Greenspan, S. L., Insogna, K. L., Lewiecki, E. M., Saag, K. G., Singer, A. J., & Siris, E. S. (2022). The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis international*, 33(10), 2049-2102.
14. Li, C., Liang, C., Kong, Z., Su, Y., Ren, W., Dong, H., ... & Zheng, Y. (2023). Determination of vitamin K1, MK-4, MK-7, and D levels in human serum of postmenopausal osteoporosis women based on high stability LC-MS/MS: MK-7 may be a new marker of bone metabolism. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 79(3), 334-342.
15. Li, Chenrui, et al. (2015). Pharmacological effects and pharmacokinetic properties of icariin, the major bioactive component in *Herba Epimedii*. *Life Sciences*, 126, 57-68.
16. Lin, Y. A., Li, Y. R., Chang, Y. C., Hsu, M. C., & Chen, S. T. (2021). Activation of IGF-1 pathway and suppression of atrophy related genes are involved in Epimedium extract (icariin) promoted C2C12 myotube hypertrophy. *Scientific Reports*, 11(1), 10790.
17. Liu, H., Xiong, Y., Wang, H., Yang, L., Wang, C., Liu, X., ... & Zhu, X. (2018). Effects of water extract from epimedium on neuropeptide signaling in

an ovariectomized osteoporosis rat model. *Journal of ethnopharmacology*, 221, 126-136. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.04.035>

18. Mandatori, D., Pelusi, L., Schiavone, V., Pipino, C., Di Pietro, N., and Pandolfi, A. (2021). The Dual Role of Vitamin K2 in "Bone-Vascular Crosstalk": Opposite Effects on Bone Loss and Vascular Calcification. *Nutrients* 13, 1222. doi:10.3390/nu13041222

19. Michele, T. M., Knorr, B., Vadas, E. B., & Reiss, T. F. (2002). Safety of chewable tablets for children. *Journal of asthma*, 39(5), 391-403..

20. Nyamweya, N., & Kimani, S. (2020). Chewable tablets: A review of formulation considerations. *Pharmaceutical Technology*, 44(11), 38-44.

21. Nyamweya, N., & Kimani, S. (2020). Chewable tablets: A review of formulation considerations. *Pharmaceutical Technology*, 44(11), 38-44.

22. Oleson, C. V., Oleson, C. V., & Morina, A. B. (2017). Interventions and Management of Complications of Osteoporosis. *Osteoporosis Rehabilitation: A Practical Approach*, 39-67.

23. Palermo, Andrea, et al. (2017). Vitamin K and osteoporosis: myth or reality?. *Metabolism*, 70, 57-71.

24. Perez, F., Vallet, T., Bravo, Z., Callahan, K., & Ruiz, F. (2021). Acceptability of mebendazole chewable tablet in children aged 2 to 4 years in Peru. *Pharmaceutics*, 14(1), 27.

25. Quality Attribute Considerations for Chewable Tablets. Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) August 2018. Pharmaceutical Quality/CMC <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Quality-Attribute-Considerations-for-Chewable-Tablets-Guidance-for-Industry.pdf>

26. Renu, J. D., Jalwal, P., & Singh, B. (2015). Chewable tablets: a comprehensive review. *The Pharma Innovation Journal*, 4(5), 100-105.

27. Rønn, S. H., Harsløf, T., Oei, L., Pedersen, S. B., & Langdahl, B. L. (2021). The effect of vitamin MK-7 on bone mineral density and microarchitecture

in postmenopausal women with osteopenia, a 3-year randomized, placebo-controlled clinical trial. *Osteoporosis international*, 32, 185-191.

28. Shi, Shihua, et al. (2022). Epimedium for osteoporosis based on western and eastern medicine: An updated systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 782096.

29. Siris, E. S., Adler, R., Bilezikian, J., Bolognese, M., Dawson-Hughes, B., Favus, M. J., ... & Watts, N. B. (2014). The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporosis international*, 25, 1439-1443.

30. Sözen T., Ozisik L., Calik Basaran N. (2017). An Overview and Management of Osteoporosis. *Eur. J. Rheumatol.* 4, 46–56. [10.5152/eurjrheum.2016.048](https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2016.048)

31. Ubhe, T. S., & Gedam, P. (2020). A brief overview on tablet and it's types. *Journal of Advancement in Pharmacology*, 1(1), 21-31.

32. USP–NF 2023, Issue 1 <https://www.uspnf.com/new-uspnf-online-faqs>

33. Белей Н. М., Грошовий Т. А., Белей С. Я. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 26. Таблетки для розжовування: характеристика, класифікація, методи одержання, допоміжні речовини при виробництві таблеток для розжовування. *Фармацевтичний часопис*. №4. 2016. С. 85-90. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2016.4.7130>

34. 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.

35. Постменопаузальний остеопороз: фармакологічне лікування. Хиць А.Р. (2020) www.umj.com.ua/uk/publikatsia-182265-postmenopauzalnij-osteoporoz-farmakologichne-likuvannya

36. Сучасні фармацевтичні технології: навч. посібник до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / Під ред. О.А. Рубан. Харків.: Вид-во НФаУ, 2015. 249 с. Видання п'яте, доповнене та виправлене.

37. Вакула А.П., Буткевич Т.А. Таблетки жувальні: перспективи фармацевтичної розробки лікарської форми. Період трансформаційних процесів в світовій науці: задачі та виклики: матеріали I Міжнародної наукової конференції (2 червня 2023 р.). Міжнародний центр наукових досліджень. Вінниця: Європейська наукова платформа, 2023. С. 204-205.

38. Vakula A., Butkevych T., Polova Zh. Pharmaceutical technical properties of Epimedium extract: optical microscopy, bulk density and tapped density evaluation. Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця (19-20 груд. 2023 р. м. Київ). Київ, 2023. С.309-310.

39. Sato, T., Inaba, N., & Yamashita, T. (2020). МК-7 and its effects on bone quality and strength. *Nutrients*, 12(4), 965.

ДОДАТКИ

Список публікацій за темою роботи:

1. Вакула А.П., Буткевич Т.А. Таблетки жувальні: перспективи фармацевтичної розробки лікарської форми. *Період трансформаційних процесів в світовій науці: задачі та виклики: матеріали I Міжнародної наукової конференції (2 червня 2023 р.)*. Міжнародний центр наукових досліджень. Вінниця: Європейська наукова платформа, 2023. С. 204-205.
2. Vakula A., Butkevych T., Polova Zh. Pharmaceutical technical properties of *Epimedium extract*: optical microscopy, bulk density and tapped density evaluation. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця (19-20 груд. 2023 р. м. Київ)*. Київ, 2023. С.309-310.
3. Vakula A. *Epimedium extract* and Vitamin K2-MK-7 chewable tablets' pharmaceutical technical properties. *Spring Student's Scientific Session – 2024 (April 22-26, 2024 Kyiv, Ukraine)*: Ukrainian scientific medical youth journal, Supplement 1 (145), 2024. P. 102-103.

СЕРТИФІКАТ УЧАСНИКА



Вакула Анастасія Петрівна

взяв(-ла) участь у I Міжнародній науковій конференції

ПЕРІОД ТРАНСФОРМАЦІЙНИХ ПРОЦЕСІВ В СВІТОВІЙ НАУЦІ: ЗАДАЧІ ТА ВИКЛИКИ

2 ЧЕРВНЯ 2023 РОКУ ♦ ОДЕСА, УКРАЇНА

ВІЦЕ-ПРЕЗИДЕНТ МЦНД
ГОЛОВА ОРГКОМПІТЕТУ
РАБЕЙ НАСТАСІЯ



МІЖНАРОДНИЙ ЦЕНТР НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Матеріали учасника конференції опубліковані та знаходяться у відкритому доступі за посиланням:
<https://doi.org/10.36074/mcnd-02.06.2023>

Організаційний комітет конференції рекомендує на підставі цього сертифікату зарахувати не менше 0,1 кредиту ЄКТС за результатами самосвіті, як форми професійного навчання, науково-педагогічним та педагогічним працівникам, державним службовцям та іншим фахівцям, що проходять стажування.

Посадовчим МОНУ
№ 63 від 17.01.2023



НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

СЕРТИФІКАТ № 2023-1101- 5508998-100258

ЦИМ ПОСВІДЧУЄТЬСЯ, ЩО

VAKULA A.

БРАВ(ЛА) УЧАСТЬ У НАУКОВО-ПРАКТИЧНІЙ КОНФЕРЕНЦІЇ
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ, ПРИСВЯЧЕНІЙ 25-РІЧЧЮ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА, НАУКА ТА ПРАКТИКА: СТАН, ПРОБЛЕМИ, ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ

Форма участі: слухач

ТРИВАЛІСТЮ 15 ГОДИН (0,5 КРЕДИТА ЄКТС)

ГОЛОВА ОРГАНІЗАЦІЙНОГО КОМПІТЕТУ,
РЕКТОР НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО
УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
ОСВІТИ НМУ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,
ЧЛЕН-КОРЕСПОНДЕНТ НАМН УКРАЇНИ,
Д.МЕД.Н., ПРОФЕСОР



ЮРІЙ КУЧИН

ЦЛЬОВА АУДИТОРІЯ: АНАЛІТИЧНО-КОНТРОЛЬНА ФАРМАЦІЯ, ЗАГАЛЬНА ФАРМАЦІЯ, КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ, ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ, ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ОХОРОНОЮ ЗДОРОВ'Я, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОСМЕТОЛОГІЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

19-20 грудня 2023 року

ДИПЛОМ
III ступеня
надається

Вакула Анастасія

Науковий керівник: к. фарм.н., доцент, Буткевич Т.А.

Секція: "Аптечної та промислової технології ліків"

Земсков С. В.
Проректор з наукової роботи та інновацій,
д.мед.н., професор 

Костюк І. А.,
Голова Товариство молодих вчених і спеціалістів 

Савчук М. С.
Голова СНТ імені О. А. Киселя 

**2024
SPRING STUDENT'S
SCIENTIFIC SESSION**



SUMMARY

Vakula Anastasiia

Development of composition and technology of chewable tablets with *Epimedium grandiflorum* extract

The department of pharmacy and industrial technology of drugs

Scientific supervisor: PhD (Pharmacy) Butkevych T.A.

Keywords: *Epimedium extract*, Vitamin K2 MK, chewable tablets, direct pressing

Introduction. In today's era, where prioritizing human health and well-being is paramount, there's a rising interest in novel approaches to maintaining a healthy lifestyle and natural methods for its preservation. The contemporary pace demands not just vigor and resolve but also robust health, forming the bedrock for achieving aspirations and attaining objectives. A crucial focus area deserving special attention is the health of bones and joints. Within this context, our study topic holds significant relevance as *Epimedium extract* might possess attributes aimed at addressing osteoporosis. Vitamin K2 MK-7 is already acknowledged for its role in regulating calcium levels and facilitating its deposition in bones. The combination of these elements in a single product is anticipated to formulate a blend for fortifying bone structure, enhancing their resilience, and alleviating symptoms of osteoporosis.

Materials and Methods. The research objects encompass information sources, *Epimedium extract*, Vitamin K2 MK-7, tablet formulations, and experimental samples of chewable tablets. The subject under scrutiny involves devising technology for chewable tablets incorporating *Epimedium extract* and Vitamin K2 MK-7. Accomplishing the objectives set forth in this endeavor necessitated employing bibliosemantic (to consolidate literature analysis results with our experimental data), pharmaceutical, and technological research methodologies.

Results. Considering the expected and ascertained poor flow characteristics of the active pharmaceutical ingredients (APIs) *Epimedium extract* and Vitamin K2-MK-7, along with the extract's bitter taste, experimental tablet samples were fashioned utilizing sweet-tasting fillers conducive to direct compression. Six experimental tablet formulations containing *Epimedium extract* and Vitamin K2

MK-7 as APIs, along with sweet-tasting fillers including Avicel CE-15 MCC, isomalt, and sorbitol in varying proportions, in addition to magnesium stearate (as lubricant) and sodium croscarmellose (as superdisintegrant), were prepared. It was discerned that three out of the six tablet formulations exhibited a flowability conducive to uniformly filling the tablet matrix during compression, obviating the need for agitation or forced manipulation. The compressed tablet formulations, based on isomalt, Avicel CE-15 MCC, and sorbitol (in lesser amounts), conform to the quality standards of SPhU 2.0 and FDA recommendations, with the determined strength and chewing difficulty index (CDI) nearing those of registered medications in this dosage form.

Conclusions. Chewable tablets were successfully manufactured via direct compression from three experimental formulations, characterized by excellent and good flow properties of the tablet mass. The identified pharmaco-technological quality parameters, along with tensile strength and chewing difficulty index, warrant proposing the following composition for chewable tablets (per tablet weighing 0.8 g): *Epimedium extract* 0.04 g, Vitamin K2 MK-7 0.1 g, isomalt 0.352 g, Avicel CE-15 MCC 0.16 g, sorbitol 0.14 g, magnesium stearate and sodium croscarmellose 0.004 g each.